Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. P. Koepchen

RECEPTORPOTENTIALE UND IMPULSMUSTER DER ISOLIERTEN MUSKELSPINDEL VOM FROSCH

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinrich Querfurth
aus Göttingen

1977

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. P. Koepchen

RECEPTORPOTENTIALE UND IMPULSMUSTER DER ISOLIERTEN MUSKELSPINDEL VOM FROSCH

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinrich Querfurth
aus Göttingen

Referent: Professor Dr. med. O.-J. Grüsser

Korreferent: Professor Dr. D. Bente

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 28.12.1977

Ich widme die Arbeit
Frau Dorothea Opitz-Querfurth

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0004

Inhaltsverzeichnis

1.0	Einleitung	5
1.1	Allgemeine Receptorphysiologie	7
1.2	Auswahl der Reizfunktionen	8
2.0	Anatomie der Muskelspindel	11
3.0	Historie	14
3.1	Ergebnisse der bisherigen Forschung	15
3.2	Aufgabenstellung und Ziel des Forschungsvorhabens	17
4.0	Methodik	18
4.1	Das Präparat	18
4.2	Versuchsapparatur	18
4.3	Ableitung der sensorischen Afferenz	20
4.4	Registriergeräte	21
4.5	Lösungen	22
4.6	Artefakte	22
4.7	Versuchsverlauf	23
4.8	Auswertung	24
5.0	Ergebnisse	24
5.1	Das Receptorpotential	24
5.2	Die Aktionspotentiale	38
5.2.1	Impulsaktivität auf statische Dehnungsreize	38
5.2.2	Impulsaktivität auf dynamische Dehnungsreize	40
5.2.3	Quantitative Untersuchungen der Impulsaktivität auf Sinusreize mit kleiner Amplitude	46
5.2.4	Quantitative Untersuchungen der Impulsaktivität auf Sinusreize mit großer Amplitude	58
5.3	Das Zusammenspiel von Receptorpotential und Encoder	65
6.0	Diskussion	68
6.1	Der Arbeitsbereich	69
6.2	Die Frequenzanalyse	73
6.3	Interaktion von Receptorpotentialen und Aktionspotentialen	78
6.4	Systemtheorie	84
7.0	Zusammenfassung	88
8.0	Literaturverzeichnis	91

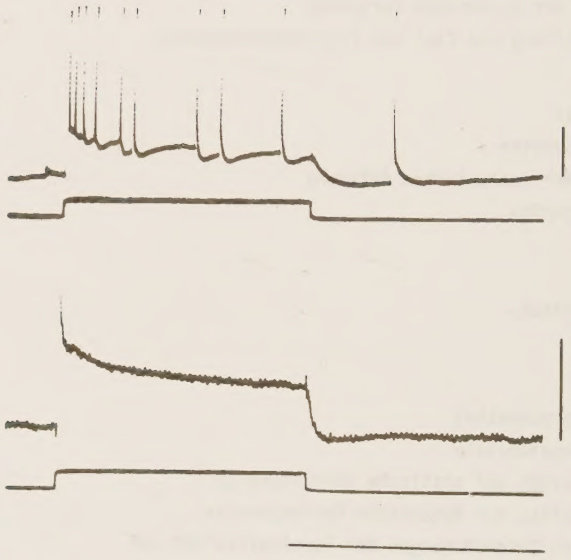

Abb. 1. Obere Registrierung: Aktionspotentiale und Receptorpotential einer isolierten Muskelspindel auf rechteckförmige Längenänderung der intrafusalen Muskulatur (Amplitude 100 µm).
Untere Registrierung: Isolierte Receptorpotentialantwort auf den gleichen Reiz nach Gabe von 0,2 % Lidocaine.

Eichung der neuronalen Antwort für beide Ableitungen: 1 mV
Zeitmarkierung: 1 sec Versuch Q_{13}

1.0 Einleitung

Der einfache anatomische Aufbau der Muskelspindel vom Frosch macht dieses Präparat zu einem guten Mechanoreceptormodell für neurophysiologische Untersuchungen. Passive Dehnung der intrafusalen Muskulatur oder ihre Kontraktion nach Reizung der motorischen Nervenfasern führt über einen noch unbekannten Transduktionsprozeß in den terminalen sensorischen Endigungen zu Receptorpotentialen, die am ersten Ranvier'schen Schnürring der afferenten Stammfaser Aktionspotentiale auslösen. Am isolierten Präparat können diese einzelnen Komponenten einer 'Wirkungskette' zwischen adäquatem Reiz und afferenter Erregung getrennt und in ihrer Wirkung aufeinander untersucht werden. Diesen Zusammenhang zeigt Abb. 1 in einer Registrierung: Rechteckförmige Dehnung der Muskelspindel als adäquater Reiz führt zur Depolarisation der sensorischen Endigungen. Diesem Receptorpotential ist in der oberen Registrierung bereits der Folgeprozeß der Aktionspotentiale überlagert. In der unteren Registrierung ist das Receptorpotential isoliert dargestellt. Es zeigt charakteristische Abweichungen von einer einfachen analogen Umwandlung des Reizes in eine Änderung des Membranpotentials. Der Reizanstieg wird mit einer überschießenden Depolarisation der Receptormembran beantwortet (= phasisches oder dynamisches Verhalten). Die Depolarisation ist überschwellig und löst damit eine Folge von Aktionspotentialen aus (obere Registrierung). Es folgt die Adaptation zu einem etwa gleichbleibenden Spannungswert (= tonische oder statische Antwort). Die Impulsrate entspricht nicht genau dem tonischen Teil des Receptorpotentials; die Impulsintervalle nehmen bei gleichbleibender Receptorpotentialamplitude zu. Wird der Receptor entdehnt, kehrt das Receptorpotential zur Ausgangslage zurück.

Dieser Versuch zeigt, daß die Eigenschaften der einzelnen Receptorkomponenten und ihr Zusammenspiel das Übertragungsverhalten des sensorischen Neurons bestimmen und bereits auf der ersten Stufe des sensorischen Kanals eine Informationsverarbeitung vorgenommen wird. Die Analyse des Beitrages der einzelnen Receptorkomponenten zum Übertragungsverhalten soll in dieser Arbeit unternommen werden.

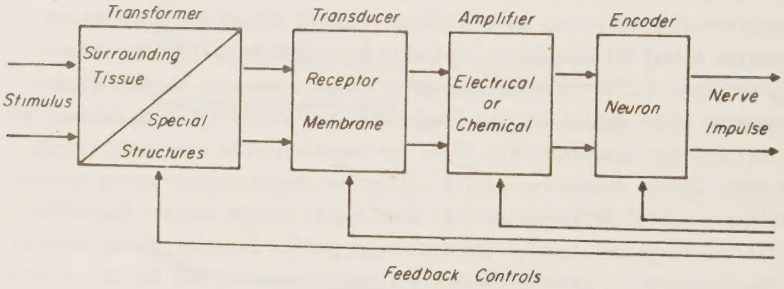

Abb. 2. Schema der Teilkomponenten eines sensorischen Neurons. 'Feedback Controls' sind hypothetisch.
Aus: D.E. Goldmann (1965)

1.1 Allgemeine Receptorphysiologie

Die Informationsaufnahme und -weiterleitung in Mechanoreceptoren stellt Goldmann (1965) in einem Blockdiagramm zusammen. Dieses Schema (Abb. 2) faßt Befunde zusammen, die an verschiedenen Receptoren mit unterschiedlichen Untersuchungsmethoden gewonnen wurden. An Pacini-Körperchen und isolierten Muskelspindeln wird extracellulär das Receptorpotential und die Aktionspotentiale gemessen, intracelluläre Ableitungen und 'voltage clamp'-Versuche stammen vom Streckreceptor des Krebs.

Der Reiz trifft zuerst auf das Gewebe, das den Receptor umgibt und als Filter wirkt. Dieser *'Transformer'* ist z.B. Ursache für das phasische Verhalten des Pacini-Körperchens, bei dem Lamellen das sensorische Neuron umgeben und nur hochfrequente Reizanteile an die receptorischen Endigungen übertragen. Werden die Lamellen abgetragen und damit der Transformer eliminiert, führen auch niedrigfrequente Reize zu Receptorantworten (Loewenstein u. Rathkamp, 1958). *'Transducer'* sind Membrananteile in den terminalen Enden des sensorischen Axons, an denen der mechanische Reiz einen Generatorstrom auslöst, der als Receptorpotential gemessen werden kann. Durch Variation der extracellulären Na^+-Konzentration kann am Pacini-Körperchen (Diamond et al., 1958), Streckreceptor des Krebs (Edwards et al., 1963) und an der Muskelspindel vom Frosch (Ottoson, 1964) nachgewiesen werden, daß Natrium-Ionen wesentlich zum Generatorstrom beitragen. In 'voltage clamp'-Experimenten wird der Generatorstrom als Ionenfluß in die Receptorzelle dargestellt. Diese Untersuchungen zeigen aber auch, daß nicht allein Na^+ und Li^+, sondern ebenso größere Kationen am reizabhängigen Generatorstrom beteiligt sind (Obara, 1968; Millecchia u. Mauro, 1969; Klie u. Wellhöner, 1973). Zwischen dem Transduktionsprozeß und der Aktionspotentiale generierenden Membran ist in dem Schema ein *'Verstärker'* eingefügt. Dieser 'Verstärker' ist auf Grund energetischer Überlegungen zu fordern, da der Reiz die Reaktionen in der Receptorzelle steuert, die Reizenergie aber nicht vom Neuron aufgenommen wird.

Depolarisiert das Receptorpotential den *'Encoder'* überschwellig, werden an dieser Membran Aktionspotentiale mit dem bekannten autogenerativen Ionenfluß ausgelöst (Katz, 1950 a,b), welche die Information den zentralen Neuronen übermitteln. Der 'Encoder' zeigt bei manchen Receptoren besondere Eigenschaften: Gleiche Reize verursachen identische Receptorpotentiale, aber ganz un-

terschiedliche Impulsfolgen. Phasische Receptoren vom Krebs reagieren mit kurzdauernden hochfrequenten Aktionspotentialfolgen, tonische Streckreceptoren auf den gleichen Reiz mit langdauernden Raten (Nakajima u. Onodera, 1969). Der Transformer ist für beide Receptoren der gleiche.

Die Receptorzelle verfügt mit dem Transducer und dem Encoder über zwei erregbare Membrananteile, die unterschiedliche physiologische Eigenschaften haben, morphologisch aber nicht zu trennen sind. Die beiden Membrananteile lassen sich jedoch durch Lokalanästhetika und Tetrodotoxin funktionell trennen (Loewenstein et al., 1963). Diese Pharmaka blockieren selektiv den Na^+-Einstrom am Beginn des Aktionspotentials, lassen aber den Na^+-Einstrom, der zum Receptorpotential führt, unbeeinflußt. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal dieser beiden Membranen ist ihre Selektivität für Kationen. Nur Li^+ kann Na^+ bei Aktionspotentialen ersetzen, Na^+ kann aber für das Receptorpotential durch viele andere Kationen vertreten werden, so daß von einer *Heterogenität* der erregbaren Membranen (Grundfest, 1966) gesprochen werden kann.

Muskelspindeln und andere Mechanoreceptoren haben eine weitere Eigenschaft, die sie gut als Modell zu Untersuchungen von receptorischen Prozessen eignen lassen: Der gesamte Funktionsablauf findet in einer Zelle statt und ist nicht wie in anderen sensorischen Systemen auf mehrere Zellen verteilt.

1.2 Auswahl der Reizfunktionen

Um die Übertragungseigenschaften eines sensorischen Neurons zu untersuchen, wird im Experiment der "natürliche" Reiz durch einen künstlichen ersetzt. Es ist üblich, unter kontrollierten Bedingungen einen oder mehrere Reizparameter (Reizqualität, Reizintensität, Reizintensität als Zeitfunktion) im Testsignal zu variieren und die anderen Parameter konstant zu halten. Das Testsignal muß im Amplitudenbereich und im Frequenzgehalt dem untersuchten System so angepaßt werden, daß dessen dynamische und statische Übertragungseigenschaften vollständig erfaßt werden können. Ist diese Voraussetzung erfüllt, kann eine Eingang-Ausgang-Analyse das System vollständig beschreiben. In der *linearen Systemtheorie* sind analytische Reizfunktionen mit unterschiedlichen Spektren gebräuchlich, die auch in der Neurophysiologie angewandt werden. Receptoren werden im allgemeinen mit rechteck- und rampenförmigen Reizzeitfunktionen untersucht, die eine gute qualitative Analyse des phasischen und tonischen Ver-

haltens der Neurone erlaubt. Im Amplitudenspektrum dieser Reizfunktionen sind niedrige Frequenzen stark und hohe Frequenzen schwach enthalten. Bisher wurde in den Arbeiten der unterschiedliche Betrag der Frequenzamplituden und ihre Phasenlage nicht quantitativ der Antwort zugeordnet, so daß die Aussagekraft dieser Untersuchungen beschränkt ist. Der Nachweis, daß es sich bei Receptoren überhaupt um lineare Systeme handelt, wurde dabei nicht erbracht (vgl. auch 3.1). Dagegen haben sinusförmige Intensitätsänderungen des Reizes für jede gewählte Frequenz ein Linienspektrum mit definierter Amplitude.
Das erlaubt auf besonders einfache Weise mit der Variation der Frequenz, die Übertragungseigenschaften des Receptors unter definierten Bedingungen zu untersuchen. Die Sinusanalyse ermöglicht auch die nichtlinearen Anteile der Übertragung zu erfassen; sie wird daher in der vorliegenden Arbeit benutzt, um die Analyse nicht von vornherein auf die linearen Anteile der Signalübertragung einzuschränken.

Als Antwort auf den Reiz werden die beiden Signale der Receptorzelle ausgewertet. Es antwortet aber nur das Receptorpotential auf eine kontinuierliche Reizfunktion mit einer amplitudenkontinuierlichen Zeitfunktion. Der Encoder erzeugt reizabhängige Impulsfolgen. Will man daher auch die Antwort des Encoders in die Eingang-Ausgang-Analyse miteinbeziehen, ist es für die bisher üblichen Methoden der linearen und nichtlinearen Systemtheorie notwendig, ein amplitudenkontinuierliches Signal herzustellen. In der Literatur ist entweder der Verlauf der momentanen Impulsrate als Ausgangsignal genommen worden (Brown u. Stein, 1966; Grüsser u. Thiele, 1968; Terzuolo et al., 1968), oder es wurde die Impulsfolge durch ein digitales Tiefpaßfilter wieder in ein analoges Signal überführt (French u. Holden, 1971). Eine weitere Möglichkeit der Umsetzung von Impulsfolgen in einen Amplitudenverlauf ist die Bestimmung der Impulsdichteverteilung durch Peri-stimulus-time-Histogramme (PST-Histogramm). Diese Methode wird in der vorliegenden Arbeit gebraucht, um die Korrelation der Impulsmuster mit dem Reiz zu untersuchen.

Eine wichtige Voraussetzung für die Analyse mit Sinusreizen ist, daß der Receptor im eingeschwungenen Zustand untersucht wird. Daher müssen für die periodischen Sinusreize stationäre Bedingungen hergestellt werden, in denen sich die Receptorantwort für die Dauer der Messung nicht ändert. Dieser eingeschwungene Zustand ist sowohl für das isolierte Receptorpotential als auch für die

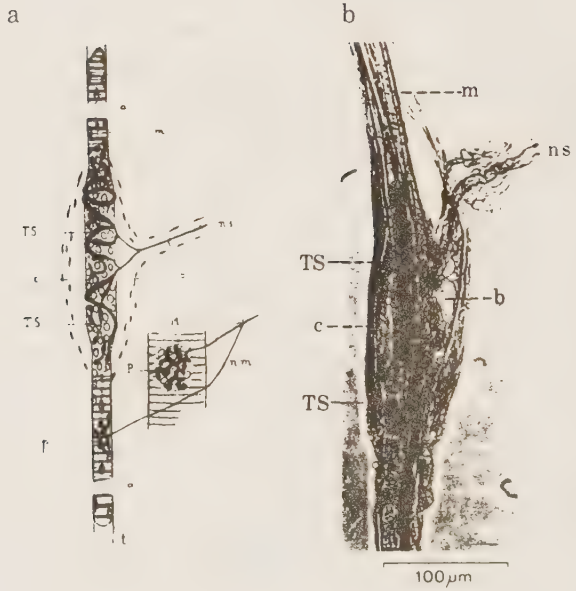

Abb. 3. a) Schema der Muskelspindel von Amphibien (aus: Regaud u. Favre, 1904) (m) intrafusale Muskelfaser, (a) Unterbrechungen zur Darstellung der Gesamtlänge, (t) Sehnenansatz dieser Muskelfaser, (P) motorische Endplatte an einer extrafusalen Muskelfaser, (p) motorische Endplatte an der intrafusalen Muskelfaser, (nm) Kollaterale des motorischen Axons zur Innervation der intrafusalen Muskelfaser, (c) Kapsel, (b) 'lymphatischer Raum', (ns) sensorische Nervenfaser, (TS) sensorische Endigungen

b) Mikrophotographie einer isolierten Muskelspindel des Frosches. Lebendes, ungefärbtes Präparat im Durchlicht. Die Bezeichnungen sind aus dem Schema in a übernommen.

Aktionspotentialfolgen festzulegen (vgl. 4.7), weil die unterschiedlichen physiologischen Eigenschaften der beiden Antworten z.B. zu unterschiedlichen Adaptationszeiten führen.

Ist das untersuchte System linear, kann mit dem Amplituden- und Phasenfrequenzgang der Antwort auf Sinusreiz das Obertragungsverhalten des Systems vollständig beschrieben werden. In diesem Fall ist die Antwort auf jede gewählte Reizfunktion voraussagbar. Ein lineares System liegt aber nur dann vor, wenn die Receptorantwort auf eine Summe von gleichzeitigen Eingangsreizfunktionen gleich der Summe der Einzelantworten ist (Superpositionsprinzip). Bei einem linearenSystem ist die Antwort auf einen Sinusreiz ebenfalls sinusförmig. Treten dagegen Oberwellen in der Antwort auf, handelt es sich um ein nichtlineares System. Die Linearitätsbedingung wird in dieser Arbeit an beiden Receptorantworten geprüft. Dabei werden als Ausgangsignale das isolierte Receptorpotential bzw. die Impulsdichteverteilung in PST-Histogrammen ausgewertet.

2.0 Anatomie der Muskelspindel

Die Muskelspindel der Amphibien ist im Vergleich zur Säugetiermuskelspindel einfach aufgebaut. In Abb. 3 ist in (a) ein Schema der Muskelspindel von Regaud u. Favre (1904) der Photographie eines lebenden Präparates (b) gegenübergestellt. Die im folgenden Text gebrauchten Abkürzungen beziehen sich auf diese Abbildung.

An ein Bündel von 2-12 quergestreiften intrafusalen Muskelfasern (m) lagern sich die terminalen Verzweigungen (TS) eines sensorischen Axons (ns) an. Dieser receptorische Bereich ist mit einer spindelförmigen Bindegewebskapsel (c) gegen das extrafusale Muskelgewebe abgetrennt. Im M. extensor digiti IV vom Frosch verlaufen die intrafusalen Muskelbündel vom Ursprung des Gesamtmuskels bis zu seinem Ansatz und bilden auf dieser Strecke bis zu fünf sensorische spindelförmige Gebiete für jedes Bündel aus (Gray, 1957; Barker u. Cope, 1962). Die *intafusalen Muskelfasern* haben einen geringen Durchmesser (5-15 µm) im Vergleich zum Durchmesser der extrafusalen Fasern (80-120 µm). Sie sind nicht im ganzen Verlauf quergestreift. Für eine kurze Strecke innerhalb der Spindel verlieren sie 85 % des Gehalts an Myofilamenten. In dieser Zona reticularis liegen

Abb. 4. Mikrophotographie des ersten Ranvier'schen Schnürrings (RN) der sensorischen Stammfaser einer isolierten Muskelspindel. Die Teilung in drei myelinisierte Zweige ist selten. Der Teilungsort liegt außerhalb der Kapsel. Die Henle'sche Scheide (HS) geht über in die Bindegewebslamellen der äußeren Kapsel.

die zahlreichen Kerne der intrafusalen Muskelfasern dichtgepackt, ohne daß eine 'nuclear chain' oder 'nuclear bag' Anordnung wie bei der Säugetiermuskelspindel unterschieden werden kann. Mit einer Übergangszone von nur 10 µm (Katz, 1961) schließt sich beidseits der Zona reticularis wieder mit dem vollen Gehalt an Myofibrillen die Zona compacta an. Die *motorische Innervation* der intrafusalen Muskelfasern endet in der Zona compacta innerhalb der Spindel und zwischen den einzelnen Muskelspindeln. Die motorischen Fasern sind Kollatarale (nm) der beiden extrafusalen motorischen Systeme. Das 'twitch' System innerviert mit Endplatten (p) die intrafusalen Muskelfasern, die auch in ihrem Feinaufbau den extrafusalen 'twitch' Muskelfasern ähnlich sind (Page, 1966). Mit traubenförmigen Endverzweigungen innerviert ein zweites motorisches System die intrafusalen Muskelfasern, die nach morphologischen Gesichtspunkten eine Zwischenstellung im 'twitch' und 'slow' System des Frosches einnehmen (Gray, 1957).

Die *sensorische Nervenfaser* (ns) durchdringt die Spindelkapsel (c), wobei die Endoneuralscheide (Henle-Scheide) in die Bindegewebslamellen der Kapsel übergeht (vgl. Abb. 3a und Abb. 4). Die sensorische Stammfaser teil sich in myelinisierte Verzweigungen auf. Diese Teilungsstelle kann außerhalb der Kapsel liegen (wie in Abb. 4) oder sie liegt im lymphatischen Raum innerhalb der Kapsel (a in Abb. 3). Die myelinisierten Zweige teilen sich in nichtmyelinisierte Endverzweigungen auf, die in einem Bereich von 300-700 µm den intrafusalen Muskelfasern im Bereich der Zona reticularis und der Zona compacta aufliegen. Die Endverzweigungen sind 3 µm große kugelförmige Ausstülpungen des Axoplasma. Der Spalt zwischen diesen Ausstülpungen und der Muskelmembran mißt 200 Å und soll mit filamentösem Material und zellulären Strukturen gefüllt sein (Katz, 1961). In diesem Gebiet der sensorischen Kontakte sind *Satellitenzellen* in großer Zahl zu finden (Karlsson u. Andersson-Cedergren, 1970).

Die *Kapsel* (c) hat am Äquator der Spindel einen Durchmesser von ca. 60 µm (Jahn, 1959). Die Kapsel verjüngt sich zu den Polen der Spindel, wobei die Zahl ihrer Lamellen abnimmt. Sie endet mit kollagenen Ausläufern auf der Oberfläche der intrafusalen Muskelfasern. Eine *innere Kapsel* (Karlsson et al., 1966) oder periaxiale Scheide (Sherrington, 1894) umhüllt die sensorisch innervierten Teile der Zona reticularis und hält mit Strängen aus Bindegewebe das intrafusale Muskelbündel etwa axial im lymphatischen Raum. Dieser *'lymphatische Raum'* wird einerseits von der äußeren Kapsel und andererseits von der inneren Kapsel bzw. vom intrafusalen Muskelbündel begrenzt. Er soll nach Untersuchungen von Sherrington (1894) mit dem lymphatischen System in Verbindung stehen.

3.0 Historie

Mit ihrer eigenartigen Struktur hebt die Muskelspindel sich deutlich von dem umgebenden Muskelgewebe ab. Die Anatomen, die zuerst die Spindel beschrieben (Weismann, 1861; Kölliker, 1862), deuteten die zarten Muskelfasern, die Zusammenballung der Zellkerne in einem engbegrenzten Bereich und die reiche Innervation als 'Muskelknospen', in denen sich junge Muskelfasern teilen und mit motorischen Nerven versorgt werden. Kühne (1864) bezweifelte diese Wachstumszone und schlug den Namen 'Muskelspindel' vor, um die Struktur mit einem neutralen Namen zu benennen. Ebenfalls aus rein morphologischen Erwägungen interpretierte Ramon y Cajal (1888) die Muskelspindel als ein sensorisches Endorgan, das motorisch innerviert wird. Diese Hypothese prüfte Sherrington (1894) in Degenerationsversuchen an der Katze. Durchschneiden der vorderen Wurzeln und der hinteren proximal vom Spinalganglion zeigte die sensorische Innervation der Spindel. Sherrington stellte weiter fest, daß dieses Sinnesorgan für Dehnung empfindlich ist und vermutete in der Spindel den Receptor für den Muskeleigenreflex. Eine motorische Innervation hielt er für unwahrscheinlich, da er keine degenerierenden Nervenfasern (allerdings bei Degenerationszeiten von 14-190 Tagen) an den intakten intrafusalen Muskelfasern entdecken konnte. Cipollone (1897) aber bewies zumindest für den Frosch, daß Kollateralen von motorischen Axonen, die extrafusale Muskelfasern innervieren, über Endplatten mit intrafusalen Muskelfasern Kontakt haben. Die erste neurophysiologische Untersuchung an einem Receptor führten Adrian u. Zottermann (1926) an den afferenten Nerven von Muskelspindeln des M. sterno-cutaneus durch. Die geringe Zahl der Spindeln in diesem Muskel läßt eine ausreichende Trennung in Summenableitungen zu. Sie stellten in diesen Untersuchungen fest, daß die Reizintensität in der afferenten Impulsfrequenz übertragen wird. Daraus folgerten sie, daß ein reizabhängiger, abgestufter 'Receptorstrom' von der Nervenfaser über einen Schwellenmechanismus in einen Frequenzcode verwandelt wird. Da die Impulsintervalle um ein Vielfaches länger sind als das Refraktärstadium des Nerven, müssen Adaptation und die resultierende Entladungsrate durch Vorgänge im Receptor selbst erklärt werden. Matthews (1931 a) fand an einem Einzelfaserpräparat gleiche Resultate. Den 'Receptorstrom' konnte Katz (1950 a,b) direkt nachweisen, als er ein graduiertes reizabhängiges Receptorpotential an der isolierten Muskelspindel registrierte. Die Amplitude des Receptorpotentials ist der Reizintensität direkt proportional, die Impuls-

rate des afferenten Nerven entspricht dem Grad der Depolarisation. Katz zeigte im zweiten Teil seiner Untersuchung, daß allein das Receptorpotential abgeleitet wird, wenn die Aktionspotentiale mit Procain blockiert werden. Weil der Receptor für den Reizanstieg wie für den stationären Zustand empfindlich ist, klassifizierte Katz ihn als 'phasisch' und 'tonisch'.

Es bleibt die Tatsache, daß auch die intrafusalen Muskelfasern efferent innerviert werden. Matthews (1931 b) fand bei isotonischer Kontraktion des Gesamtmuskels eine Pause in den afferenten Entladungen und zeigte damit experimentell, daß die Spindel als Receptor für Muskeldehnung parallel zur extrafusalen Muskulatur angeordnet ist. Die zusätzliche Funktion des eigenen motorischen Apparates der Muskelspindel untersuchte Katz (1949). Er reizte die gemeinsamen motorischen Axone und registrierte Muskelspindelaktivität dann, wenn sich der Gesamtmuskel isometrisch kontrahierte. In diesem Falle wird die Muskelspindel nicht entlastet und die Kontraktion der intrafusalen Muskelfasern selbst aktiviert die sensorischen Endigungen. Damit verfügt der Receptor über zwei voneinander unabhängige Eingänge, indem sowohl Dehnung als auch Kontraktion der intrafusalen Muskelfasern adäquater Reiz sind. Wenn die dann folgenden Untersuchungen von Ottoson und anderen Autoren sich auf das deefferentierte Präparat beschränkten, dann nur, um detaillierte Kenntnisse über die Funktionszusammenhänge im Übertragungsverhalten des Receptors zu gewinnen. Jedoch erst die Kombination mit der Untersuchung der kontraktilen Eigenschaften kann zu einem Verständnis dieses Sinnesorgans in seiner Funktion in situ führen.

3.1 Ergebnisse der bisherigen Forschung

In zahlreichen Arbeiten ist das dynamische und statische Verhalten von Mechanoreceptoren untersucht worden. Bevorzugt wurden Rechteck- und Rampenreize gebraucht und die Impulsfolgen des afferenten Nerven abgeleitet. Ottoson u. Shepherd (1965) erweiterten diese Analysen, indem sie an isolierten Muskelspindeln zusätzlich das Recpetorpotential untersuchten. Sie fanden auf Rampenreize mit konstanter Anstiegssteilheit die momentane Impulsrate linear mit der Geschwindigkeit der Dehnung korreliert. Für statische Bedingungen bestätigten sie die direkte Proportionalität von Impulsrate und Receptorpotential zur Dehnung. Gleiche Reiz-Antwort-Beziehungen gelten auch für den isolierten

Streckreceptor vom Krebs (Terzuolo u. Washizu, 1962). An diesem Präparat ließ sich zusätzlich zeigen, daß eine lineare Beziehung zwischen der Stromstärke, mit der man das Soma des Receptors depolarisiert, und der dadurch ausgelösten Impulsrate besteht. Damit war für alle receptorischen Teilprozesse auf Rechteck- und Rampenreizfunktionen ein lineares Übertragungsverhalten nachgewiesen.

Die Frequenzanalyse mit sinusförmigen Reizfunktionen bestätigte für die afferente Entladungsrate die lineare Übertragung bei der Muskelspindel vom Frosch (Houk et al., 1962) und bei der Säugetiermuskelspindel (Matthews u. Stein, 1969; Poppele u. Bowman, 1970). Für die receptorischen Teilfunktionen konnten an isolierten Receptoren ebenfalls lineare Reiz-Antwort-Korrelationen für die Muskelspindel (Coenen u. Chaplain, 1973) und für den Streckreceptor vom Krebs (Borsellino et al., 1965; Brown u. Stein, 1966; Terzuolo et al., 1968) aufgestellt werden. In diesen Arbeiten wurde aber die Frequenzanalyse begrenzt: Die Reizfrequenz überschritt nicht 5 Hz, die verwandten Reizamplituden waren klein und es wurde im 'mittleren Arbeitsbereich' gemessen. Die Autoren betonten, daß es sich bei diesen Untersuchungen um eine sinnvolle Beschränkung auf den 'physiologischen Bereich' des Receptors handelt, allerdings ohne diesen Bereich näher zu definieren. Von diesen Analysen ausgehend, wurden Modellvorstellungen zum Transduktionsprozeß und zu den mechanischen Eigenschaften von Muskelspindeln entwickelt (Houk et al., 1966) und die Übertragungsfunktion der linearen Systemtheormie für Mechanoreceptoren aufgestellt (Davey u. Roberts, 1958; Houk et al., 1962; Chapman u. Smith, 1963; Brown u. Stein, 1966; Terzuolo et al., 1968).

Jedoch fanden Grüsser u. Thiele (1968) und Eysel u. Grüsser (1970) in quantitativen Untersuchungen an der Muskelspindel von Katzen nichtlinear mit dem Reiz korrelierte Entladungsmuster der Spindelafferenz in einem Frequenzbereich von 0,8 bis 25 Hz. Ebenfalls Abweichungen vom linearen Verhalten wiesen am isolierten Präparat von Froschmuskelspindeln Querfurth (1973) und McReynolds u. Ottoson (1974) nach. Sowohl das Receptorpotentential als auch die Impulsmuster zeigten bei sinusförmiger Reizung nichtlineare Antworten. Damit sind die Vorstellungen zum linearen Übertragungsverhalten der Mechanoreceptoren, die sich aus den Versuchen mit Rechteckreizen ergaben, mit der detaillierten Analyse durch Sinusreize (vgl. 1.2) bestätigt und gleichzeitig - das gilt

zumindest für die Muskelspindel - mit derselben Methoden in Frage gestellt worden.

3.2 Aufgabenstellung und Ziel des Forschungsvorhabens

In den vorausgegangenen Arbeiten zum Obertragungsverhalten von Muskelspindeln können Aussagen nur unter Einschränkungen gemacht werden. Die Untersuchungen mit Rechteckreizen zeigen nicht, für welche Frequenzanteile des Reizes der Receptor empfindlich ist und die Auswertung der Impulsfolgen am Ausgang erlaubt keine sicheren Folgerungen auf die Arbeitsweise des Receptors. Die besonderen physiologischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten in der 'Wirkungskette' zwischen Reiz und afferenter Erregung lassen nicht zu, von den registrierten Impulsraten auf das Receptorpotential oder den vorausgehenden Transduktionsprozeß zu schließen. Diese Komponenten bestimmen aber wesentlich das Obertragungsverhalten des Receptors und sind bisher nicht ausreichend analysiert worden. In der Muskelspindel des Froschges sind die receptorischen Teilprozesse in einer Zelle zusammengefaßt. Es kann daher beim isolierten Präparat sowohl die Impulsfolgen als auch das Receptorpotential abgeleitet werden. Bildet man eine Analogie zwischen Gewebeaufbau der Muskelspindel und den Gliedern des Goldmann-Schemas (vgl. Abb. 2), dann sind die terminalen Endigungen des sensorischen Nerven und ihre Verbindungen zu den intrafusalen Muskelfasern der 'transducer', der erste Ranvier'sche Schnürring der afferenten Stammfaser der 'encoder', Das elektrotonisch fortgeleitete Receptorpotential der Endigungen löst an diesem Schnürring die Impulsfolgen aus. Der Ranvier'sche Schnürring ist eine anatomisch und physiologisch gut untersuchte Struktur, so daß bereits bekannte Funktionszusammenhänge zur Impulsentstehung in die Oberlegungen einbezogen werden können. Darüberhinaus wird im isolierten Präparat das transformierende Gewebe eliminiert: Damit ist sichergestellt, daß der Reiz unverändert auf den 'transducer' trifft.

Als Eingangssignale werden in dieser Arbeit Sinusreize verwandt. Da die Frequenzanalyse aber bisher auf enge Bandbreiten beschränkt blieb, soll in dieser Arbeit auch mit hochfrequenten Sinusreizen gearbeitet werden, so daß der 'phasische' Anteil in die Analyse einbezogen wird. Dieser Frequenzbereich ist auch deshalb wichtig, weil in psychophysischen Experimenten (Goodwin et al., 1972) und in der Klinik (Eklund u. Hagbarth, 1966) gerade die Empfindlichkeit

der Muskelspindel für Vibrationsreize als Kriterium benutzt wird. Die obere Grenze liegt bei 100 Hz; die Dauer der positiven Halbwelle des Dehnungsreizes beträgt dann 5 msec und liegt damit bereits in der relativen Refraktärphase des Nerven. 0,05 bzw. 0,1 Hz ist die untere Begrenzung der Bandbreite - eine Frequenz, die auch die 'tonischen' Anteile der Receptorantwort erfaßt.

Mit der Amplitude des Reizes ist das Problem des receptorischen Arbeitsbereiches verbunden. In Untersuchungen an nicht isolierten Präparaten konnte aus der Dehnung des Gesamtmuskels die Dehnung der Spindel nur abgeschätzt werden, so daß die Definition des 'physiologischen Arbeitsbereiches' wohl erst am isolierten Präparat entschieden werden kann.

In dieser Arbeit sollen deshalb am isolierten Präparat die Teilkomponenten des receptorischen Prozesses mit Hilfe der Frequenzanalyse mit Sinusreizen untersucht werden. Es soll auf diese Weise die kontroverse Frage nach dem linearen Übertragungsverhalten von Mechanoreceptoren experimentell überprüft werden.

4.0 Methodik

4.1 Das Präparat

In den Experimenten werden Muskelspindeln von *Rana esculenta* untersucht. Frischgefangene und im Kühlschrank gehaltene Tiere zeigen keine Unterschiede in den Receptorantworten. Saisonale Variationen können nicht festgestellt werden. Die Spindel wird in einem Ringerbad aus dem Musculus extensor digiti quarti unter einem Stereomikroskop (Reichert, max. Vergrößerung 160x) mit Uhrmacherpinzetten (Dupont, No. 5) präpariert. Im Dunkelfeld hebt sich die Muskelspindel deutlich vom umgebenden Muskelgewebe ab. Der von der Kapsel umgebene sensorische Teil mit dem afferenten Nerven wird isoliert und dann in die Versuchsapparatur eingespannt.

4.2 Versuchsapparatur

Der Versuchsaufbau ist in Abb. 5 schematisch dargestellt. Zwischen zwei Klemmen wird die isolierte Spindel eingespannt. Die eine Klemme ist fest mit der

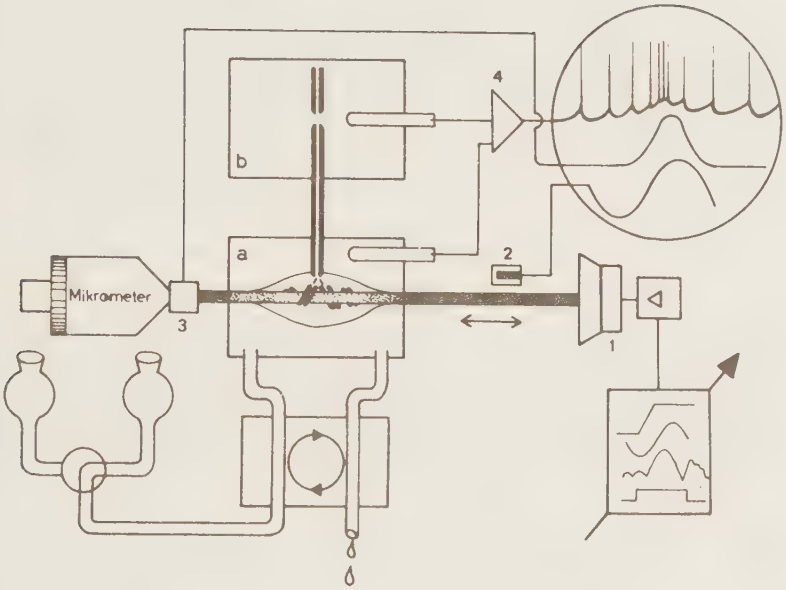

Abb. 5. Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus. Das isolierte Präparat liegt in Bad a, der zweite Schnürring der afferenten Stammfaser in Bad b.
(1) Elektrodynamisches System für dynamische Reize, (2) induktiver Wegaufnehmer, (3) Triodentransducer zum Messen der mechanischen Spannung, (4) Vorverstärker.
Die Signale der Meßinstrumente werden auf dem Oscilloscop (rechte obere Ecke der Abbildung) sichtbar gemacht.

Spule eines elektromagnetischen Systems verbunden, das von Funktionsgeneratoren (Wavetek Modell 112 und 114) mit wählbaren Reizzeitfunktionen angesteuert werden kann. Es lassen sich verschiedene Reizfunktionen überlagern. Die Wegauslenkungen werden mit einem induktiven Wegaufnehmer gemessen (Collins); sie sind linear in einem Auslenkungsbereich von 5 µm - 400 µm und der 3 dB-Punkt im Amplitudenfrequenzgang des gesamten mechanischen Systems liegt bei 110 Hz. Reizfrequenzen von 0,1 - 100 Hz werden in den Versuchen verwandt; in diesem Frequenzbereich lag der Klirrfaktor unter 1 %. Die gegenüberliegende Klemme ist mit dem verlängerten Anodenstift eines Triodentransducers (RCA 5734) zum Messen der mechanischen Spannung verbunden. Diese Triode ist mit einer zweiten, nicht belegten Röhre differential geschaltet und in einem Kupferblock gelagert, um thermische Schwankungen gering zu halten. Mechanische Spannungen von $9{,}8 \times 10^{-6}$ N können noch registriert werden, bei einer Resonanzfrequenz des Systems von 180 Hz und einer Compliance von 0,1 µm/ $9{,}8 \times 10^{-5}$ N. Die mechanische Spannung wird in den Versuchen ausschließlich zur Kontrolle des mechanischen Zustands der Muskelspindel gemessen. Mit einem Mikrometer, Ablesgenauigkeit 1 µm, kann die Vordehnung des Präparates spielfrei verstellt werden.

Präparat und Klemmen tauchen in ein Bad mit Ringerlösung ein. Die Höhe des Bades und damit der Spiegel der Lösung wird mit einem zweiten Mikrometer verstellt, so daß mit der 'Luftspaltmethode' an definierten Orten des Receptors die neuronale Antwort abgeleitet werden kann.

Die Badflüssigkeit wird mit einer peristaltischen Pumne (Harvard Apparatus Modell 500 - 1200) gegen andere Testflüssigkeiten ausgetauscht. Die Apparatur ist in ein optisches System eingepaßt, das mikroskopische Beobachtung der Spindel während des Versuchs im Durchlicht und Dunkelfeld erlaubt.

4.3 Ableitung der sensorischen Afferenz

Mit der 'Luftspaltmethode' (Tasaki u. Frank, 1955; Stämpfli, 1958) werden die Recpetorpotentiale und Aktionspotentiale am ersten Ranvier'schen Schnürring der Stammfaser registriert. Dazu wird die afferente Nervenfaser an ihrem abgeschnittenen Ende in ein zweites Ringerbad gebracht (Bad b in Abb. 5), das an einem Mikromanipulator befestigt ist. Der Nerv wird nun so justiert, daß der erste Schnürring mit der Muskelspindel in Bad a, der zweite Schnürring in

Bad b liegt und das Internodium einen Luftspalt zwischen beiden Bädern überspannt. Zwischen nichtpolarsierbaren Kalomel-Elektroden (Ingold Typ 303, R = 400 Ohm), die über Ringer-Agarbrücken mit je einem Bad Kontakt haben, können die Membranpotentialänderungen zwischen dem ersten und dem zweiten Schnürring gemessen werden. Die Stromquelle E für Receptor- und Aktionspotentiale im ersten Schnürring läßt einen Strom I fließen - im Internodium am Längenwiderstand R_{innen} des Axoplasma und an einem Längenwiderstand in Serie dazu an der Außenseite der Nervenfaser $R_{außen}$. Der Vorverstärker registriert über den Widerstand $R_{außen}$ einen Spannungsabfall:

$$U = I \times R_{außen} = \frac{E \times R_{außen}}{R_{außen} + R_{innen}} \qquad (1)$$

Trocknet die Ringerlösung an der Außenseite der Nervenfaser im Bereich des Luftspalts, wird $R_{außen}$ größer und im Grenzfall wird U = E. Um zu vermeiden, daß durch Erregung des zweiten Schnürrings ein Strom in der entgegengesetzten Richtung fließt, liegt dieser unerregbar in einer Lidocaine-Ringerlösung. Weil das Austrocknen der Myelinscheide zu instabilen Ableitbedingungen führt, kann mit dieser Methode nur für kurze Zeit die absolute Amplitude der Aktionspotentiale gemessen werden. Für die langdauernden Registrierungen, die bei Sinusanalysen notwendig sind, wird der Luftspalt soweit verkleinert (ca. 200 µm), daß sich wie in einer feuchten Kammer ein Gleichgewichtszustand einstellt , der bei reduzierter Amplitude des Signals stabile Ableitungen von über 2 Stunden zuläßt. In den Versuchen wird ein Vorverstärker mit Feldeffekt-Transistoren in der Eingangsstufe benutzt, der von Dr. Eckhorn konstruiert wurde; der Eingangswiderstand beträgt 10^9 Ohm, die Bandbreite bei optimal eingestellter Kapazitätskompensation reichte von 0-20 KHz bei einem Widerstand von 20 MOhm, wie er am Luftspalt gemessen wurde.

4.4 Registriergeräte

Die Signale der Meßinstrumente werden über Gleichspannungsverstärker (Tektonix 3A3 und 3A9) auf einem Oscilloscop (Tektronix 565) optisch dargestellt und mit einer Filmkamera (Tönnies Recordine) fortlaufend auf Papierfilm registriert. Gleichzeitig werden die Meßwerte auf einem Analogband (Bell & Howell VR 3200) zur weiteren Datenverarbeitung gespeichert. Während des Versuchs wird kontinuierlich die mittlere Impulsrate mit einem Zähler (Hewlett

Packard 5216A) bestimmt.

4.5 Lösungen

Die *Ringerlösung*, die in den Versuchen benutzt wird, hat die von Adrian (1956) angegebene Zusammensetzung (in mM): NaCl 115, KCl 2,5, $CaCl_2$ 2,0, Na_2HPO_4 2,15, NaH_2PO_4 0,85.
Der pH beträgt 7,15 und wird potentiometrisch bestimmt. Für jedes Experiment wird die Ringerlösung frisch angesetzt. Bidestilliertes Wasser wird benutzt und die Chemikalien haben die Reinheit p.A.
Das Bad hat Zimmertemperatur. Während des Experiments variierte diese Temperatur um weniger als 1^0 C.

Lidocaine wird in einer Konzentration von 0,2 % verwendet, die am Ranvier'schen Schnürring ausschließlich den Na^+-Einstrom zu Beginn der Aktionpotentiale blockiert, ohne die K^+-Leitfähigkeit und das Membranpotential zu beeinflussen (Hille, 1966; Strichartz, 1973). In den Versuchen mit *Tetrodotoxin (TTX)* wird hauptsächlich eine Konzentration von 62 nM gebraucht. Diese Substanz vermindert bereits bei der Konzentration von 31 nM den initialen Na^+-Einstrom um 90 % (Schwarz et al., 1973). Die Amplitude des Receptorpotentials wird erst bei der 5-fachen Dosierung reduziert (Albuquerque et al., 1969). Tetrodotoxin wird in einer Stammlösung mit 3,1 µM TTX und 10 mM Acetatpuffer (pH 4,0) bei 4^0 C aufbewahrt. Auf diese Weise kann die Inaktivierung der Substanz in Lösung über einen Monat hinausgezögert werden (Cuervo u. Adelman, 1970). Zugabe von TTX erniedrigt den pH der Ringerlösung um 0,5 pH Einheiten in den gebrauchten Konzentrationen, so daß ein zusätzlicher Effekt der Wasserstoffionenkonzentration an der Nervenmembran ausgeschlossen werden kann. In zwei Versuchen wird *Cocain* verwendet.

4.6 Artefakte

Die in den Versuchen verwendete 'Luftspaltmethode' hat gegenüber anderen Ableitmethoden den Vorzug, den reizabhängig bewegten Teil des Präparates vom Eingang des Vorverstärkers mechanisch zu trennen und schließt damit Bewegungsartefakte aus. In den Versuchen werden Artefakte nach zwei Methoden jeweils alternierend ausgeschlossen. Die Ableitung der sensorischen Antwort wird am Ende des Versuchs nach einem Vorschlag von Katz (1950 a) und Ottoson (1972)

geprüft: Ist das afferente Axon durchschnitten, darf keine Potentialänderung mehr registriert werden. Für die 'Luftspaltmethode' ist die zweite Methode besser geeignet: Nach Durchschneiden des intrafusalen Muskelbündels darf nur Spontanaktivität, aber keine reizabhängige neuronale Aktivität registriert werden. Pharmakologische Einflüsse von TTX und Lidocaine auf das Receptorpotential werden ausgeschlossen, indem unterschwellige Receptorpotentiale vor und nach Gabe der Substanzen verglichen werden. Bei reizunabhängigen hochfrequenten Entladungs-'Bursts' (Matthews, 1931 a) wird das Präparat aus dem Versuch genommen.

Der Zustand des Gewebes wird mit der mechanischen Spannungsmessung überprüft. Nur bei intakten Präparaten kann eine mechanische Spannung von mehr als 9,8 x 10^{-5} N gemessen werden. Nach dem Versuch wird die Muskelspindel mikroskopisch bei starker Vergrößerung untersucht und nach morphologischen Kriterien (Querstreifung der i.f. Muskulatur, Aspekt von Schnürring und Internodium, Kontinuität der äußeren Kapsel) beurteilt. Ist ein Experiment nach diesen Kriterien zweifelhaft, wird es verworfen.

4.7 Versuchsverlauf

Ist die Muskelspindel in die Versuchsapparatur eingespannt und der 'Luftspalt' justiert, wird für ca. 30 Min. gewartet, bis sich ein Gleichgewichtszustand in der Ableitung ausgebildet hat und die Aktionspotentiale monophasisch werden. Danach beginnen die Messungen. Der Arbeitsbereich des Receptors wird mit langsamen rampenförmigen Dehnungen bestimmt und gleichfalls mit Sinusreizen geprüft. In einem Reizprogramm wird der Sinusreiz mit einer Amplitude benutzt und die Frequenz variiert. Diese Messungen werden in unterschiedlichen Teilen des Arbeitsbereiches wiederholt. In einem anderen Programm wird bei fester Vordehnung die Amplitude des Sinusreizes und die Frequenz variiert. Auf diese Weise ist der Bereich des Receptors sowohl statisch mit zusätzlich gegebenen dynamischen Reizen untersucht, als auch allein mit dynamischen Reizen erfaßt. Wird die Vordehnung verändert, muß die Adaptation auf das neue Dehnungsniveau abgewartet werden (2-4 Min.), so daß dann für alle Messungen mit dem dynamischen Reiz gleiche Bedingungen bestehen. Auch bei den Messungen mit dem Sinusreiz wird der adaptierte Zustand abgewartet, bis registriert wird, wenn nicht das Einschwingverhalten selbst Thema des Experimentes ist. Bei hochfrequenten Sinusreizen (ab 5 Hz) wird erst dann registriert, wenn die Ent-

ladungsrate für 1 Min. konstant ist. Damit wird die Reizdauer in die Analyse mit einbezogen, die dem Plateau der summierten Receptorpotentiale entspricht. Bewußt wird nicht die Erschöpfung des Encoders nach hochfrequenten Entladungen abgewartet (vgl. Diskussion). Treten Änderungen im Zeitverlauf der Aktionspotentiale auf oder kommen zu den reizabhängigen Receptorpotentialen zusätzliche Gleichspannungsschwankungen, sind das Zeichen für instabile Ableitbedingungen. Dann wird das Experiment abgebrochen.

4.8 Auswertung

Die Receptorpotentiale werden auf Papierfilm registriert und zeichnerisch die Amplitude und Phasenlage der Antwort ausgewertet. Die Frequenzkomponenten der Receptorpotentiale werden mit der Fourier-Analyse auf der PDP-15 bestimmt. Zur statistischen Auswertung der Impulsdaten wird der Linc-8 benutzt: Die Verteilung der Intervalle wird in Intervallhistogrammen dargestellt, mittleres Intervall und die Standardabweichung des mittleren Intervalls werden aus den Daten gerechnet. Die Phasenlage der maximalen Impulsrate wird für Reizfrequenzen bis 8 Hz aus den peri-stimulus-time-Histogrammen (PST-Histogramm) ausgewertet. Für die höheren Reizfrequenzen wird die Phasenlage des Impulses zum Reiz mit dem Oscilloscop gemessen. Die mittlere Entladungsrate wird mit dem Zähler bestimmt. Die Ergebnisse von 36 Experimente an isolierten Präparaten werden in dieser Arbeit ausgewertet.

5.0 Ergebnisse

5.1 Das Receptorpotential

Der Arbeitsbereich des Receptors wird bestimmt, indem mit einem der Reizprogramme (vgl. Abschnitt 4.7) entweder die Amplitude des Sinusreizes geändert wird und die Dehnung des Receptors konstant bleibt, oder die Dehnung mit einem rampenförmigen Reiz geändert wird und der zusätzliche Sinusreiz in Amplitude und Frequenz gleich ist.

Die neuronale Antwort auf das erste Reizprogramm zeigt Abb. 6. Der Receptor ist nicht gedehnt. Die Entladungsrate beträgt ca. 1 Impuls/sec, und ist unregelmäßig, bevor das Lokalanästheticum gegeben wird, um das Receptorpotential

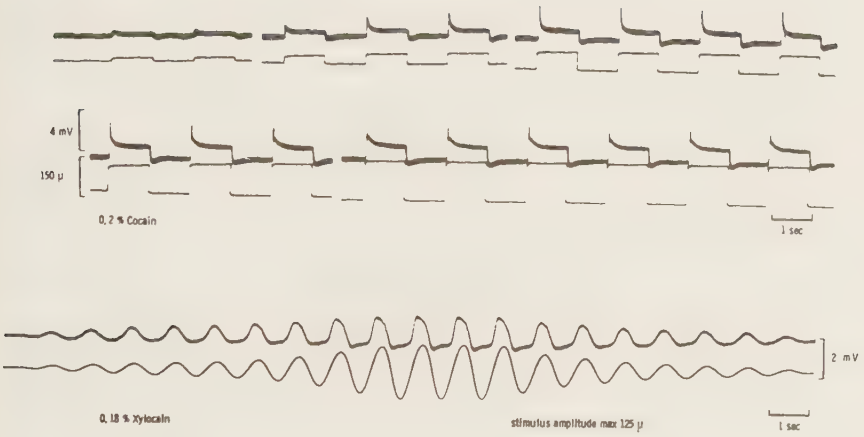

Abb. 6. Antwort des isolierten Receptorpotentials auf rechteck- und sinusförmige Längenänderungen der intrafusalen Muskulatur. Die Reizamplitude wird kontinuierlich erhöht. Die Spindel ist nicht vorgedehnt.
Obere Registrierung: Q_{18}
Untere Registrierung: Q_{14}

isoliert darzustellen. Rechteck- und Sinusreize schwingen periodisch (Frequenz 0,5 Hz) um einen Mittelwert, welcher der Ruhedehnung entspricht. Die Reize nehmen kontinuierlich in der Amplitude zu. Die obere Ableitung bei Rechteckreizen zeigt die phasische Antwort bei Reizbeginn und danach jeweils das tonische Plateau, das dem Endwert der Dehnung proportional ist. Die Zunahme der Reizamplitude ändert den phasischen und tonischen Anteil im Receptorpotential. Die tonische Antwort nimmt kontinuierlich mit der Reizamplitude zu. Die phasische Antwort dagegen ändert sich im zeitlichen Verlauf: Größere Reizsprünge werden mit einer 'nadelförmigen' Depolarisation beantwortet. Da die Spindel nicht vorgedehnt ist, führt nur Dehnung zu Änderungen im Receptorpotential. Die symmetrische Entdehnung - ebenfalls mit zunehmender Amplitude - ändert nicht den Verlauf des Receptorpotentials. Damit wird eine untere Grenze im Arbeitsbereich des Receptors deutlich, an der Reize nicht mehr mit einem Receptorpotential beantwortet werden.

In der Reaktion auf Sinusreizmodulation (untere Registrierung in Abb. 6) zeigt sich auch eine obere Begrenzung des Arbeitsbereiches. Für die vier mittleren Sinusschwingungen, die sich in der Amplitude unterscheiden, ist das Receptorpotential gleichförmig. Es gilt demnach für die obere Grenze, daß eine zusätzliche Dehnung nicht zu weiterer Depolarisation der Receptormembran führt. Kleine Sinusamplituden bewirken sinusförmige Receptorpotentiale, große Amplituden führen zu nichtlinear mit dem Reiz korrelierten Depolarisationen.

Es wird dann mit dem zweiten Reizprogramm ein Sinusreiz mit konstanter Amplitude an unterschiedlichen Stellen des Arbeitsbereiches gegeben. Ein solcher Versuch ist in Abb. 7 dargestellt. Der Sinusreiz wird zu einer rampenförmigen Längenänderung addiert, die von der Ruhelänge des Receptors ausgeht und eine maximale Dehnung von 280 µm erreicht. Auf der Abbildung ist das reizabhängige Receptorpotential bei Ruhelänge links und bei maximaler Dehnung rechts dargestellt. Auf der mittleren Ableitung ist der gesamte Rampenreiz zeitlich zusammengefaßt. Die Zeitmarkierung (1 Hz) bezeichnet die Ausgangslage und dient für die Dehnung als Bezugspunkt. Das Receptorpotential ist zwar unabhängig vom Arbeitsbereich nahezu sinusförmig moduliert, die Amplitudenabhängigkeit vom Arbeitspunkt weist aber auf nichtlineares Verhalten hin. Bei kleiner Amplitude reagiert der Receptor nicht nur auf den Sinusreiz, sondern auch auf den Rampenreiz, wie die mittlere, zeitlich geraffte Darstellung zeigt. Die

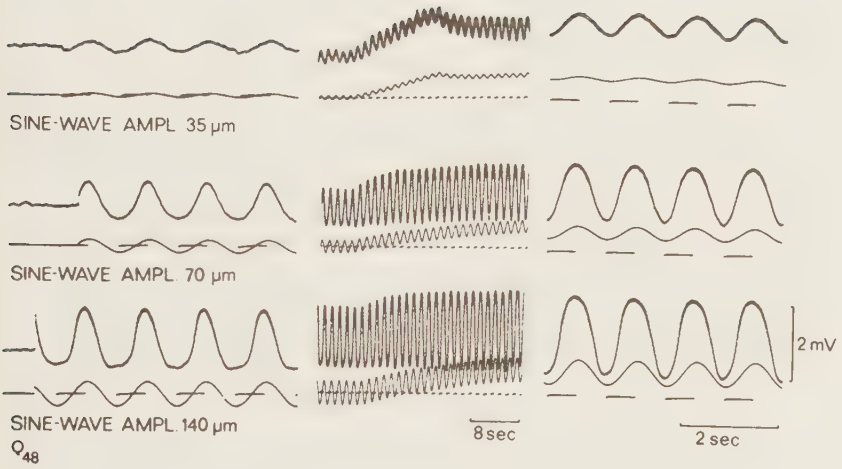

Abb. 7. Antwort des isolierten Receptorpotentials auf eine rampenförmige Längenänderung. Amplitude des Rampenreizes 280 µm. Der Receptor ist nicht vorgedehnt. Die Zeitmarkierung (1 Hz) bezeichnet die Ausgangslage. Sinusreize (1 Hz) von 35 µm, 70 µm und 140 µm werden dem Rampenreiz überlagert. Der linke Teil der Abbildung zeigt die neuronale Antwort am Fuß des Rampenreizes, der rechte Teil die Antwort bei maximaler Dehnung. Im mittleren Teil der Abbildung ist der Verlauf des Rampenreizes zeitlich zusammengefaßt dargestellt.
TTX Konz. 62 nM.

Receptorantwort auf die Reizamplituden 70 und 140 um wird durch den Arbeitsbereich begrenzt. Der nichtgedehnte Receptor überträgt nur unvollkommen die negative Halbwelle des Sinusreiz. Bei maximaler Dehnung des Receptors reicht die positive Halbwelle bereits über den Arbeitsbereich hinaus und wird im Receptorpotential verzerret wiedergegeben. Die negative Halbwelle liegt im Arbeitsbereich und bleibt unverzerrt.

Die Versuche zeigen, daß die Übertragung des Reizes von der Vordehnung und damit vom Arbeitsbereich des Receptors abhängt. Kleine Reizamplituden, die im Arbeitsbereich liegen, lösen lineare Receptorantworten aus. Reizamplituden, die über den Arbeitsbereich hinausgehen, führen zu nichtlinearen Receptorantworten. Diese Reize mit großer Amplitude sind durchaus physiologisch, weil die Muskelspindel auf periodische supramaximale Reize völlig gleichförmig reagiert. Der Receptor verfügt also über einen Mechanismus, der den sensorischen Bereich vor Überdehnung schützt. Die Folge ist, daß bei supramaximalen Reizen der Receptor die obere Begrenzung meldet und nicht blockiert wird.

Die Receptorantwort auf unterschiedliche Reizfrequenzen ist in Abb. 8 dargestellt. Die Muskelspindel ist vorgedehnt, so daß der Sinusreiz mit der positiven Halbwelle im Arbeitsbereich liegt. Bei der Reizfrequenz 0,5 Hz ist das Receptorpotential näherungsweise linear mit dem Reiz korreliert. Bei 1 Hz ist die Antwort bereits deutlich nichtlinear. Das Receptorpotential ist dann asymmetrisch; Die Anstiegssteilheit der Depolarisation auf Dehnung ist größer als die der Repolarisation auf Entdehnung. In der Reizantwort treten demnach zusätzliche Frequenzen auf. Die Amplitude der Antwort nimmt mit höheren Reizfrequenzen ab. Das mittlere Receptorpotential wird dabei in Richtung der Depolarisation verschoben. Nimmt man den Potentialwert der Antwort vor Reizbeginn als Ausgangswert, dann tritt oberhalb von 16 Hz keine Hyperpolarisation als Antwort auf die negative Halbwelle des Sinusreizes mehr auf. Die reizabhängige Modulation des Receptorpotentials ist jetzt einer Gleichspannungskomponente überlagert. Diese Membranpotentialverschiebung entsteht durch zeitliche Summation der Receptorpotentiale, indem das folgende Potential sich zur abfallenden Flanke des vorausgehenden addiert. Der Reizbeginn wird überschießend beantwortet; dann folgt Adaptation zum stationaren Zustand, in welchem der dynamische Reiz zu immer gleichen Antworten führt. Infolge der konstruk-

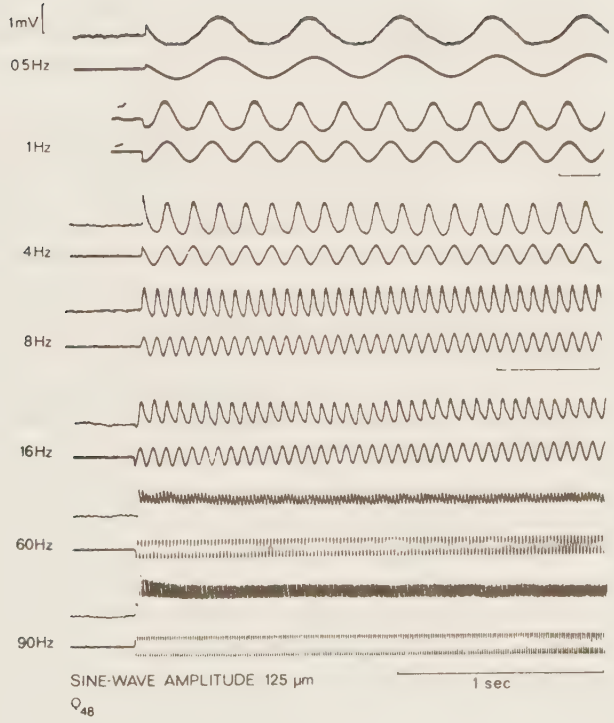

Abb. 8. Antwort des isolierten Receptorpotentials auf verschiedene Reizfrequenzen. Der Receptor ist um 100 µm vorgedehnt. Es wird der Reizbeginn dargestellt.
TTX Konz. 62 nM

tiven Eigenart des Funktionsgenerators beginnt die Sinusschwingung nicht vom Nullwert, sondern springt beim Anschalten auf Werte, die vom internen Takt des Gerätes vorgegeben sind. Die Folge sind aperiodische Sprünge des Reizes mit höheren Frequenzkomponenten, die zu raschen Depolarisationen führen, wie sie die sinusförmigen Reize nicht auslösen. Dies ist ein Hinweis darauf, daß der Receptor auch für hohe Frequenzkomponenten im Reiz empfindlich ist.

Im Diagramm der Abb. 9 sind diese Befunde quantitativ dargestellt. Das obere Diagramm zeigt die Abhängigkeit der Receptorpotentialamplitude von der Reizfrequenz für vier verschiedene Vordehnungen. Die Amplitude des Sinusreizes beträgt für alle Messungen 70 µm. Im Frequenzbereich bis 2 Hz ändert sich der Spitzenwert des Receptorpotentials nicht. Dann nimmt die Amplitude zu und erreicht - mit kleinen Variationen bei den unterschiedlichen Vordehnungen - ein Maximum bei ca. 10 Hz. Die Amplitude nimmt dann mit höheren Reizfrequenzen wieder ab. Eine Vordehnung um 200 µm und 350 µm führt zu einem ähnlichen Kurvenverlauf der Receptorantwort. Allerdings ist die Amplitude der Receptorpotentiale geringer, weil der Receptor bereits über den Arbeitsbereich hinaus gedehnt wird. Da der Amplitudenabfall bei diesen Vordehnungen im hochfrequenten Bereich später einsetzt als bei geringer Vordehnung, kann daher im oberen Arbeitsbereich eine größere Empindlichkeit der Spindel für hochfrequente Reize angenommen werden. Dieses Verhalten wird zusätzlich gefördert, wenn man die Gleichspannungskomponente ("dc-offset" im mittleren Diagramm) in die Analyse einbezieht. Die nichtgedehnte Spindel hat nur geringe Summation bei Reizfrequenzen über 15 Hz. Bei zusätzlicher Vordehnung beginnt diese Summation schon bei niedrigeren Reizfrequenzen und erreicht höhere Werte. Die Phasenbeziehung der Antwort zum Sinusreiz ist auf dem unteren Diagramm aufgetragen. Für Reizfrequenzen unter 10 Hz erreicht das Receptorpotential früher das Maximum als der Reiz, bei höheren Frequenzen gilt eine negative Phasenbeziehung, die bei 100 Hz bis zu -90^{o} betragen kann.

In Abb. 10 sind die wichtigen Veränderungen im Receptorpotential bei Änderung der Reizfrequenz im Detail dargestellt. Jeweils 10 Reize und Antworten sind bei 1 Hz und 4 Hz überlagert, 150 Reize bei 8 Hz und 16 Hz. Diese Registrierungen zeigen noch einmal i) die Verminderung der Receptorpotentialamplitude mit zunehmender Reizfrequenz, ii) den Phasengang vom Phasenvorlauf zu einer negativen Phasenlage bei höheren Reizfrequenzen und iii) die nichtlineare

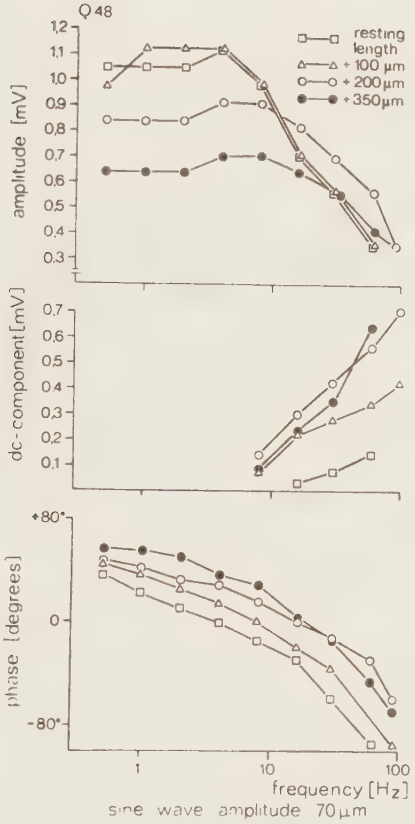

Abb. 9. Graphische Darstellung der Receptorpotentialantwort auf Sinusreize. Die Amplitude des Sinusreiz bleibt konstant, die Frequenz wird variiert. Die Werte sind für die Ruhelänge und drei Vordehnungen gemessen.
Oberes Diagramm: Receptorpotentialamplitude in Abhängigkeit von der Reizfrequenz (**Spitze-Spitze Werte**)
Mittl. Diagramm: Gleichspannungskomponente durch zeitliche Summation der Receptorpotentiale in Abhängigkeit von der Reizfrequenz
Unteres Diagramm: Phasenlage der maximalen Receptorpotentialamplitude zum Sinusreiz**maximum**

TTX Konz. 62 nM

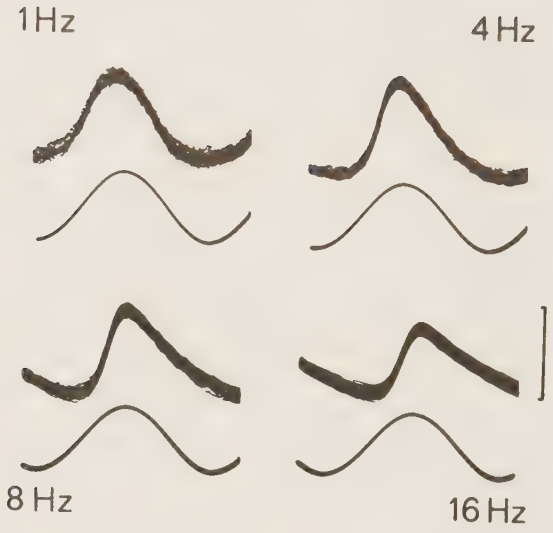

Abb. 10. Receptorpotentialantwort auf vier Reizfrequenzen. Bei 1 Hz und 4 Hz sind jeweils 10 Reize überlagert, bei 8 Hz und 16 Hz sind 150 Reize überlagert. Vordehnung des Receptors 200 µm. Reizamplitude 90 µm. Eichung der neuronalen Antwort 1 mV.
TTX Konz. 62 nM
Q_{51}

Reiz-Antwort-Korrelation, wenn bei höheren Reizfrequenzen der Sinusreiz nicht mehr zu sinusförmigen Receptorpotentialen führt. Die zusätzlichen Frequenzkomponenten, die durch diese 'Verzerrung' im Receptorpotential auftreten, können mit einer Fourier-Analyse erfaßt werden.

In Abb. 11 sind die Spektren des Receptorpotentials für verschiedene Reizfrequenzen dargestellt. Die Amplitude des Sinusreizes beträgt 90 µm und der Receptor ist um 200 µm vorgedehnt. Die Grundwelle in den Spektren der Antwort ist auf 1 normiert. Die Amplituden sind logarithmisch aufgetragen. Mit zunehmender Reizfrequenz treten als Zeichen für die Nichtlinearität der Antwort bis zu drei meßbare Oberwellen im Receptorpotential auf, deren Amplituden zunehmen. Der Grad der Linearität oder Kohärenz (von Eingangs- und Ausgangsverlauf) bei einer gegebenen Reizfrequenz kann in einer einfachen Formel zusammengefaßt werden:

$$\gamma(\omega) = \frac{A_0(\omega)}{\sum_{i=0}^{3} A_i\ (\omega)} \qquad (2)$$

Es ist der Quotient aus dem Betrag der Amplituden der Grundwelle A_0 bei der gegebenen Reizfrequenz und der Summe der Beträge aller Frequenzamplituden des Ausgangsspektrums bei dieser Reizfrequenz. Ist das Receptorpotential linear mit dem Reiz korreliert, d.h. kommen keine Oberwellen im Spektrum vor, ist dieser Quotient gleich 1. Kommen Oberwellen dazu, wird γ kleiner als 1 und vermindert sich mit zunehmender Nichtlinearität. Im Diagramm 12 ist γ über der Frequenz aufgetragen für einen Sinusreiz von 50 µm Amplitude und für drei verschiedene Abschnitte des Arbeitsbereichs: Bei nicht gedehntem Receptor, nach 100 µm Vordehnung und nach 200 µm Vordehnung. Es zeigt sich, daß für Reize unter 1 Hz die Receptorantwort nahezu linear ist und nicht durch den Arbeitsbereich beeinflußt wird. Im Frequenzbereich von 1 Hz bis 10 Hz nehmen aber dann die nichtlinearen Anteile in der Receptorantwort drastisch zu. In diesem Frequenzbereich ist nun auch deutlich eine Abhängigkeit vom Arbeitsbereich, in welchem der Sinusreiz geboten wird, nachzuweisen: Bei maximaler Vordehnung beträgt der Anteil der Oberwellen nahezu 50 % und liegt damit deutlich über den Werten der anderen Bereiche.

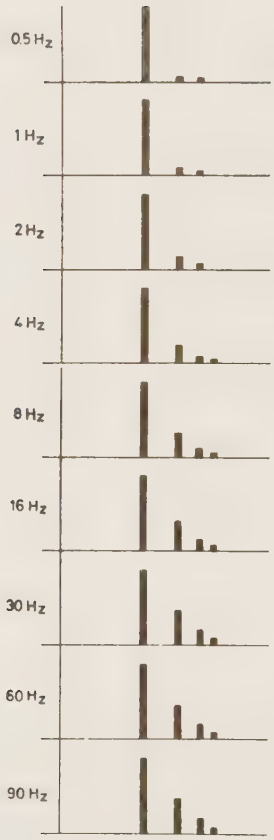

Abb. 11. Spektrale Darstellung der Receptorpotentialantwort auf Sinusreize mit unterschiedlichen Frequenzen. Die Grundwelle ist auf 1 normiert und ihre Frequenz links in der Darstellung angegeben. Die Amplituden der Oberwellen sind im Verhältnis zur Grundwelle eingezeichnet, die Frequenzen der Oberwellen logarithmisch aufgetragen. Der Receptor ist um 200 µm vorgedehnt worden. Amplitude des Sinusreizes beträgt 90 µm. TTX Konz. 62 nM.
Q_{51}

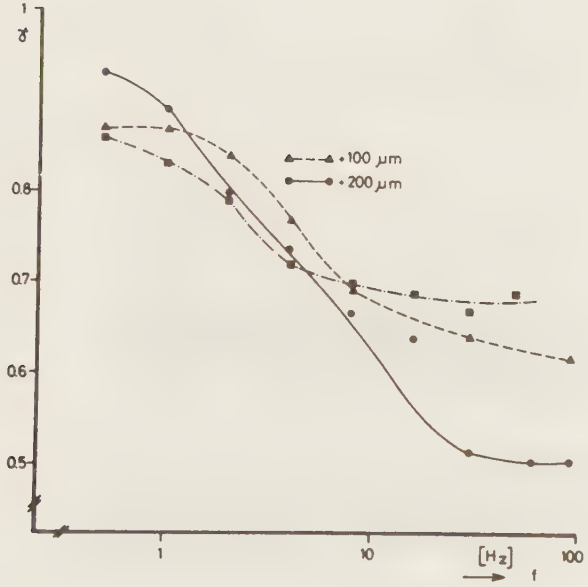

Abb. 12. Linearität der Übertragung bei Sinusreizung.
γ in Abhängigkeit von der Reizfrequenz. Die Werte für die Ruhelänge (gestrichelte Kurve) und für zwei Vordehnungen (+100 µm und +200 µm) sind aufgetragen. Sinusreizamplitude 50 µm.
TTX Konz. 62 nM
Q_{49}

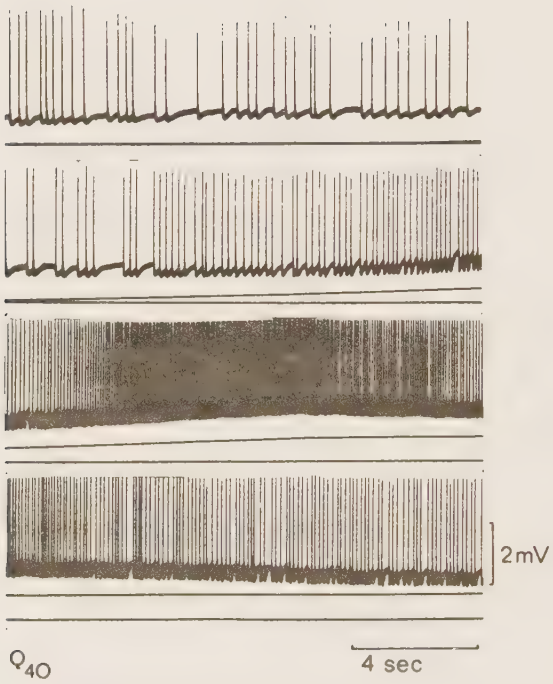

Abb. 13. Fortlaufende Registrierung der Impulsaktivität auf eine rampenförmige Längenänderung der intrafusalen Muskulatur. Die Amplitude der Rampe beträgt 250 µm. In dieser und den folgenden Darstellungen sind die oberen Anteile der Impulse nicht dargestellt.

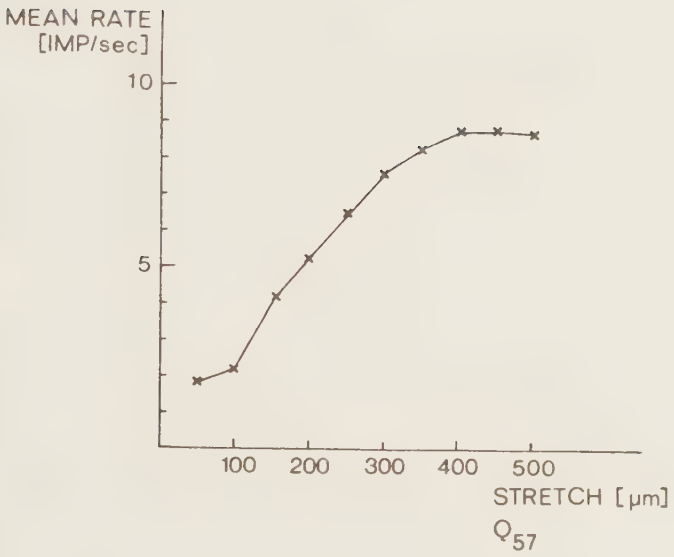

Abb. 14. Der Arbeitsbereich der Muskelspindel.
Die mittlere Impulsrate ist in Abhängigkeit von der Vordehnung des Receptors aufgetragen. Die Daten wurden nach Adaptation auf jeden Dehnungssprung registriert.

5.2 Die Aktionspotentiale

Das Receptorpotential wird vom Encoder in Impulsfolgen umgesetzt. Daher wird der Arbeitsbereich im folgenden mit der mittleren Impulsrate nach Adaptation auf den Dehnungsreiz dargestellt. Bei den Antworten auf Sinusreize wird ebenfalls die mittlere Impulsrate ausgewertet und die Impulswahrscheinlichkeit in PST-Histogrammen beschrieben. Die sensorische Antwort auf den dynamischen Reiz wird auf die statische Entladungsrate bezogen und auf diese Weise der Arbeitspunkt im Meßbereich des Receptors bestimmt. Die Analyse der Umsetzung von Receptorpotentialen in Aktionspotentialfolgen wird noch erleichtert, weil gleichzeitig mit den Aktionspotentialen auch Anteile der Receptorpotentiale registriert werden. Ein Vergleich der beiden Signale macht den Codierungsvorgang deutlich.

5.21 Impulsaktivität auf statische Dehnungsreize

Die Abb. 13 zeigt die fortlaufende Registrierung der Encoderaktivität auf eine rampenförmige Dehnung des Receptors. In der oberen Zeile ist die Spindel nicht gedehnt und die Zahl der Aktionspotentiale ist gering. Die Intervalle zwischen den Impulsen sind unregelmäßig. Wird der Receptor gedehnt (2. und 3. Zeile der Abbildung), nimmt die Entladungsrate zu und die Intervalle werden regelmäßiger. In der 4. Zeile bleibt der Receptor weiterhin maximal gedehnt, die Impulsrate aber nimmt wieder ab. Diese Adaptation auf einen Reiz - in diesem Fall ist es ein statischer Reiz - muß bei allen Messungen berücksichtigt werden. Will man die Impulsrate einer bestimmten Länge des Receptors - und damit einem Abschnitt im Arbeitsbereich - zuordnen, muß gewartet werden, bis die Spindel auf den Reiz adaptiert. Dann kann eine stationäre Rate ausgewertet werden, die dem statischen Reiz entspricht.

Im folgenden Versuch (Abb. 14) wird die Spindel um jeweils 50 µm bis zu einer Gesamtlänge von 500 µm gedehnt. Nach jedem Dehnungssprung wird 3 Minuten gewartet und dann die Impulsaktivität nach Adaptation gemessen. Die mittlere Rate wird in Abhängigkeit von der Länge des Receptors im Diagramm aufgetragen. Sie ist im Bereich von 100 µm bis 400 µm **etwa linear** proportional. Wird über 400 µm hinaus gedehnt, nimmt die Impulsrate nicht weiter zu: Die obere Grenze des Arbeitsbereiches ist überschritten.

Mit Zunahme der Impulsrate werden die Entladungen regelmäßiger. Ein Maß dafür ist die Standardabweichung der Impulsintervalle. Sie ist zusammen mit der Dauer des mittleren Intervalls im folgenden Diagramm (Abb. 15) für verschiede-

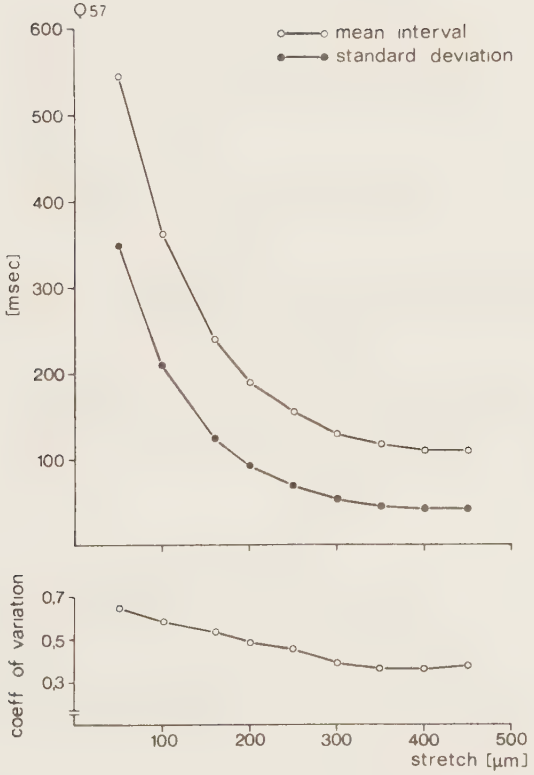

Abb. 15. Das mittlere Intervall und die Standardabweichung des mittleren Intervalls in Abhängigkeit von der Vordehnung aufgetragen.
Auf dem unteren Diagramm: Der Variationskoeffizient in Abhängigkeit von der Vordehnung.
Die Daten wurden nach Adaptation aufgenommen.

dene Dehnungen aufgetragen. Die Impulsintervalle sind hyperbolisch von der Receptorlänge abhängig. Die Standardabweichung ist proportional zur mittleren Intervalldauer. Daraus ergibt sich ein näherungsweise konstanter Verlauf des Variationskoeffizienten, der im unteren Diagramm aufgezeichnet ist.

Die statistische Analyse der Daten bestätigt, daß der Arbeitsbereich des Receptors sich ebenso mit der Aktivität des Encoders wie mit den isolierten Receptorpotentialen nachweisen läßt. Die Kriterien, nach denen die Aktionspotentialfolgen einem Abschnitt des sensorischen Bereiches zugeordnet werden, sind die Impulsrate und die Regelmäßigkeit des mittleren Intervalls. Im unteren Arbeitsbereich ist die Impulsrate gering und die Entladungen sind unregelmäßig, an der oberen Grenze ist die Rate hoch und die Fluktuation des mittleren Intervalls gering. Aber auch Reize, die über den Arbeitsbereich hinausgehen, werden mit hochfrequenten Entladungen beantwortet. Dieses Verhalten unterscheidet die Muskelspindel von anderen Mechanoreceptoren. Bei Streckreceptoren vom Krebs z.B. führen große Reizamplituden zu einem Depolarisierungsblock. Bei diesem 'overstretch' ist jede Impulsaktivität unterdrückt (Eyzaguirre u. Kuffler, 1955).

Wie gezeigt wurde, kann mit der mittleren Impulsrate bei statischen Reizen der Arbeitsbereich des Receptors bestimmt werden. Diesem sensorischen Bereich sollen die Impulsdichteverteilungen der PST-Histogramme bei Sinusreizen zugeordnet werden. Daher werden in den folgenden Experimenten die Impulsmuster bei dynamischen Reizen auf die statische Impulsrate bei der entsprechenden Vordehnung bezogen und damit der Meßpunkt im Arbeitsbereich bestimmt, in dem gereizt wird.

5.22 Impulsaktivität auf dynamische Dehnungsreize

Die Impulsfolgen auf dynamische Dehnungsreize zeigt der Versuch in Abb. 16. Die Antwort bei zwei verschiedenen Vordehnungen wird registriert. Ein Sinusreiz von 1 Hz nimmt kontinuierlich in der Amplitude zu bis zum maximalen Wert von 75 µm. Der Reiz schwingt um den Mittelwert, der dem jeweiligen Dehnungszustand entspricht. In der oberen Messung ist die Spindel nicht vorgedehnt, so daß keine Spontanaktivität besteht. Auf kleine Reizamplituden antwortet der Receptor mit Receptorpotentialen, die für den Encoder unterschwellig sind. Werden die Receptorpotentiale überschwellig, sind Gruppen von Impulsen zu re-

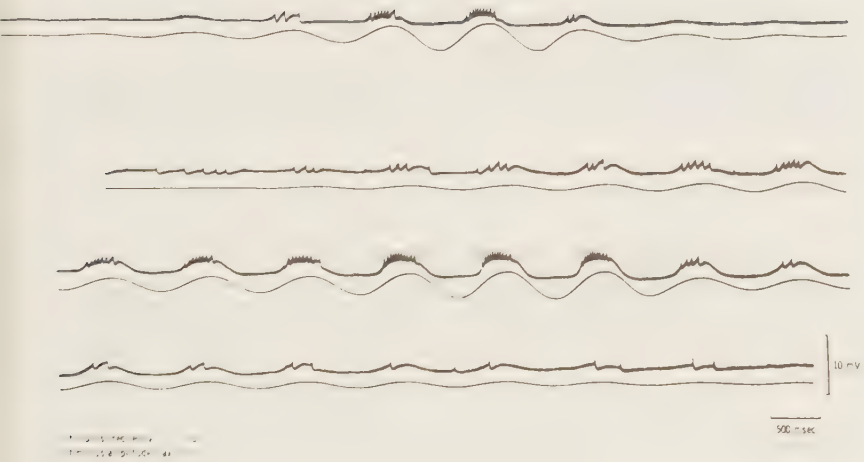

Abb. 16. Impulsfolgen auf Amplitudenmodulation des Sinusreizes (1 Hz). Obere Registrierung: Die Muskelspindel ist nicht gedehnt. Untere Registrierung: Nach Vordehnung um 150 µm
Q_{13}.

gistrieren. Die Zahl der Aktionspotentiale hängt ab von der Amplitude der Receptorpotentiale, wie die gleichzeitige Registrierung von Impulsen und langsamen Potentialen erkennen läßt. Die Ableitung bei höherer Vordehnung (150 µm) ist fortlaufend in Zeile 2-4 der Abbildung dargestellt. Weil der Receptor vorgedehnt ist, kann **sinusreizunabhängige** Spontanaktivität registriert werden. Sinusamplituden, die auf der oberen Ableitung keine Aktionspotentiale auslösten, werden nach der Vordehnung mit Impulsfolgen beantwortet. In dieser Ableitung führen die maximalen Reizamplituden zu hochfrequenten Entladungen.

Mit dem zweiten Reizprogramm wird kontinuierlich die Vordehnung verstellt, die Amplitude des Sinusreizes bleibt konstant. Abb. 17 zeigt zwei Registrierungen, in denen der Arbeitsbereich der Spindel mit einer rampenförmigen Dehnung erfaßt wird. Zu dieser Dehnung wird ein Sinusreiz mit 30 µm Amplitude addiert. Die Zeitmarkierung (1 Hz) bezeichnet die Ruhelage und dient wieder als Bezugspunkt für die Dehnung. Der Sinusreiz wird erst im Verlauf der Dehnung überschwellig. Zeitlich vor dem Rampenmaximum liegen die Impulsantworten mit der höchsten Frequenz. Die Antwort auf den Sinusreiz nimmt wieder ab, wenn der Rampenreiz das Maximum erreicht hat und bleibt dann bei dieser Dehnung über längere Zeit unverändert. Die sinusreizabhängige Aktivität ist damit auf den veränderten Arbeitsbereich eingeschwungen. Das Impulsmuster in diesem stationären Zustand ist charakteristisch für kleine Sinusreize im mittleren Arbeitsbereich: Sowohl im Sinusmaximum als auch im Sinusminimum werden Aktionspotentiale ausgelöst, so daß die momentane Rate kontinuierlich dem Reiz folgt.

Die neuronale Aktivität auf Sinusreize mit doppelter Amplitude ist zum Teil überschwellig, bevor der Receptor zusätzlich mit dem Rampenreiz gedehnt wird, es gibt aber auch Receptorpotentiale, die keine Impulse auslösen. Mit der zusätzlichen Depolarisation durch den Rampenreiz nimmt auch die Amplitude der Receptorpotentiale zu und es erhöht sich die Impulsrate. Das Impulsmuster ist zum Receptorpotential asymmetrisch gruppiert: Während der Depolarisation und im Maximum des Receptorpotentials werden Aktionspotentiale ausgelöst. Bei Repolarisation und im Reizminimum kommt es nicht zu Impulsaktivität. Diese Asymmetrie der Antwort zusammen mit der Pause, die während der negativen Halbwelle die Impulsfolge unterbricht, führt zu gruppierten Entladungsmustern. Es fällt daher auf, wenn man die beiden Registrierungen miteinander vergleicht, daß im gleichen Arbeitsbereich eine Differenz der Reizamplitude von 30 µm zu ganz un-

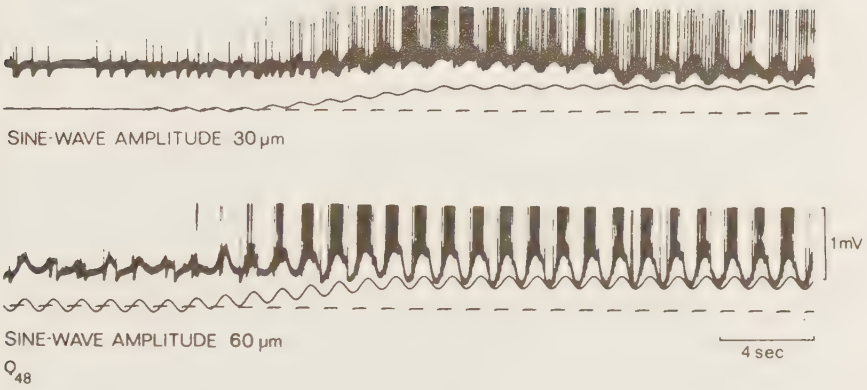

Abb. 17. Impulsfolgen auf rampenförmige Dehnung des Receptors. Die Zeitmarkierung (1 Hz) entspricht dem nicht gedehnten Receptor und bildet für die Dehnung den Bezugspunkt. Sinusreizamplitude 30 µm und 60 µm; Sinusfrequenz 1 Hz. Die gleiche Muskelspindel wie in Abb. 7.

terschiedlichen neuronalen Antworten führt.

In den Ableitungen dieser Abbildung treten zusätzlich kurze, reizunabhängige Depolarisationen auf, die keine Aktionspotentiale auslösen. Diese Depolarisationen hat Katz (1950 a) 'abortive spikes' genannt. Sie sollen in den myelinisierten Endverzweigungen entstehen, die in der Wirkungskette vor dem Schnürring liegen, an dem registriert wird. Sie werden zusätzlich von der Elektrode abgeleitet.

Die Aktionspotentialaktivität bei unterschiedlichen Reizfrequenzen zeigt Abb. 18. Die Muskelspindel ist um 250 µm vorgedehnt, so daß eine reizunabhängige hochfrequente Spontanaktivität von etwa 7 Impulsen pro Sekunde besteht. Die Sinusreize (Amplitude 50 µm) werden jeweils für 10 Sekunden gegeben. Der Reiz ist überschwellig und löst gruppierte Entladungen aus. Diese Impulsgruppen bedingen, daß für niedrige Reizfrequenzen die mittlere Impulsrate geringer als die Spontanaktivität ist. Erst bei 8 Hz sind näherungsweise die reizabhängige Entladungsrate und die Spontanaktivität gleich. Reizfrequenzen von 15, 30 und 60 Hz haben am Reizbeginn hohe Impulsaktivität, weil jedes Receptorpotential einen Impuls auslöst. Nach Adaptation zum stationären Zustand wird dann nicht mehr jedes Receptorpotential beantwortet. Folglich ist die Rate geringer, die im eingeschwungenen Zustand gemessen wird. Dieser Verlauf der Impulsrate entspricht den Amplituden des isolierten Receptorpotentials (vgl. Abb. 8), bei dem ebenfalls eine 'überschießende' Antwort zum Reizbeginn in den stationären Zustand mit geringerer Amplitude übergeht. Bei der Reizfrequenz 90 Hz führt jedes Receptorpotential zu einem Impuls. Die Antwort bleibt gleich für die gesamte Reizdauer. Die Depolarisation durch Summation der Receptorpotentiale reicht demnach aus, den Encoder in der gesamten Reizzeit zu erregen.

Die Spontanaktivität hat vor jeder Reizserie etwa die gleiche Frequenz. Nach den Sinusreizen ändert sich ihre Rate. Sie wird geringer, wenn hochfrequente Reize (ab 15 Hz) eine entsprechend hohe Impulsaktivität ausgelöst haben. Die Verminderung der Spontanaktivität hängt von der Zahl der vorausgehenden Impulse ab, denn die Spontanrate wird nach den Versuchen mit zunehmender Reizfrequenz geringer. Sie ist nach den 90 Hz Reizen schließlich vollkommen unterdrückt.

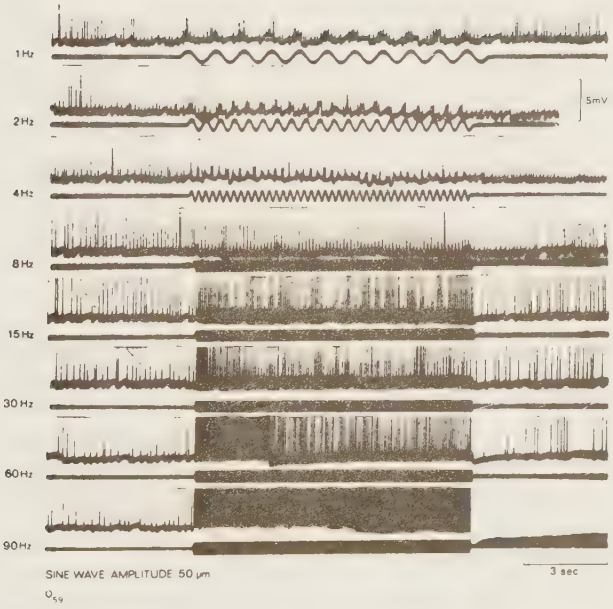

Abb. 18. Impulsaktivität auf Sinusreize mit verschiedenen Frequenzen. Die Reizamplitude beträgt 50 µm. Der Reiz wird 10 sec für jede Frequenz geboten. Der Receptor ist 250 µm vorgedehnt.

Aus diesen qualitativen Beobachtungen ergeben sich Hinweise, die bei quantitativen Untersuchungen berücksichtigt werden müssen. Es stellt sich ein stationärer Zustand in der Receptorantwort erst ein, wenn die Einschwingvorgänge nach Reizbeginn abgeklungen sind. Die stationäre Entladungsrate bleibt dann für längere Zeit konstant und kann in diesem Zeitraum quantitativ ausgewertet werden (vgl. Abschnitt 1.2). Der stationären Rate entspricht der Verlauf des isolierten Receptorpotentials, das nach Adaptation auf den dynamischen Reiz ebenfalls für längere Zeit mit konstanter Amplitude abgeleitet wird (vgl. Abb. 8). Die Versuche zeigen auch, daß die neuronale Antwort auf den statischen Dehnungsreiz adaptieren muß, bevor mit der Messung der Antwort auf dynamische Reize begonnen werden kann (vgl. 5.21). Da sich die Spontanaktivität nach den Reizserien änderte, habe ich mit einer neuen Messung gewartet, bis die Spontanaktivität wieder den ursprünglichen Wert erreichte (vgl. 4.7).

5.23 Quantitative Untersuchungen der Impulsaktivität auf Sinusreize mit kleiner Amplitude

Die quantitativen Untersuchungen in den folgenden Experimenten werten die neuronale Antwort im stationären Zustand aus. Der Receptor ist sowohl auf die eingestellte Vordehnung wie auf den dynamischen Sinusreiz adaptiert. Zwischen den Messungen wird gewartet, bis Wirkungen der vorausgehenden Reizserien abgeklungen sind. Abb. 19 zeigt ein solches Experiment. Der Receptor ist um 100 µm von der Ruhelage aus vorgedehnt; die Amplitude des Sinusreizes beträgt 40 µm. Die Reizfrequenz wird zwischen 0,5 und 70 Hz variiert. Der Reiz ist bei niedrigen Reizfrequenzen überschwellig. Da die Amplitude klein ist und die zusätzliche Vordehnung die Spontanrate erhöht, folgt die Impulsrate kontinuierlich dem Reiz. Bei 6 Hz ändert sich das Muster der Antwort. Die Impulsauslösung ist fest mit der Depolarisation im Reizmaximum gekoppelt und die Spontanaktivität während der negativen Halbwelle des Reizes fehlt. Nimmt die Reizfrequenz weiter zu, vermindert sich die Amplitude der Receptorpotentiale, so daß nur noch jedes zweite oder dritte ein Aktionspotential auslöst. Bei 30 Hz ist das Receptorpotential für den Encoder unterschwellig und die Impulsaktivität ist nicht mehr reizabhängig. In diesem Frequenzbereich enthalten die Registrierungen ein gutes Beispiel für die 'heterogene Receptormembran'. Die unterschwelligen Receptorpotentiale werden in Amplitude und Zeitverlauf nicht beeinflußt von der postexcitatorischen Hyperpolarisation nach jedem Ak-

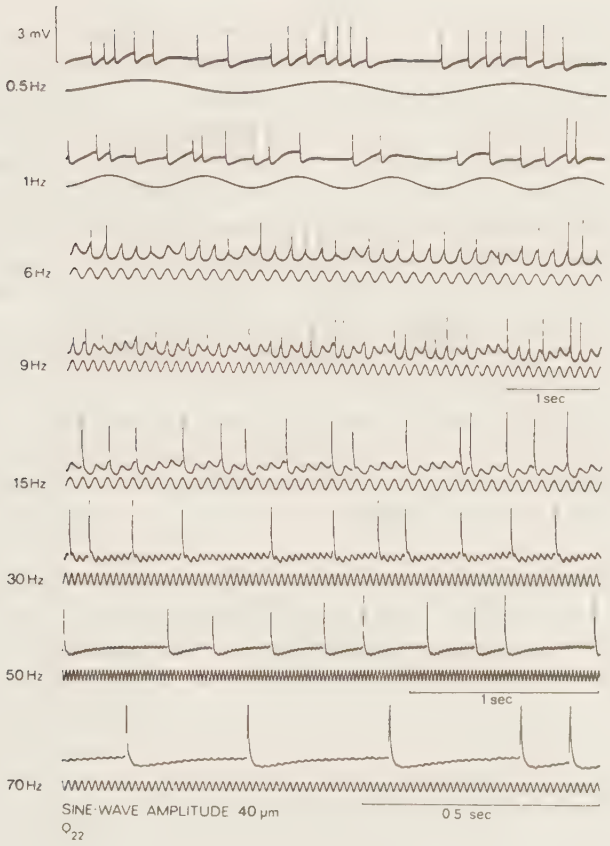

Abb. 19. Impulsmuster auf Sinusreize gleicher Amplitude (40 µm) und unterschiedlicher Reizfrequenz. Vordehnung des Receptors um 100 µm, so daß im unteren Drittel des Arbeitsbereiches gemessen wird. Die sensorische Antwort ist im eingeschwungenen Zustand registriert.

tionspotential.

Die Registrierungen zeigen, daß die Encorderaktivität weitgehend von der Amplitude der Receptorpotentiale abhängt. Die reizabhängige Impulsrate bei Frequenzen bis 9 Hz entspricht den überschwelligen Receptorpotentialen. Dem Abfall der Receptorpotentialamplituden bei Reizfrequenzen über 10 Hz entspricht die nicht 1 : 1 Impulsaktivität. Dennoch handelt es sich nicht um eine einfache Umsetzung der Receptordepolarisation in Impulsfolgen, wie die unterschiedlichen Impulsmuster bei den verschiedenen Reizfrequenzen zeigen. Reize mit niedrigen Frequenzen modulieren die spontane mittlere Impulsrate. Dafür ist die Voraussetzung, daß die Spontanrate durch Vordehnung heraufgesetzt wird. Wie mit den PST-Histogrammen weiter unten (Abb. 23) gezeigt werden kann, ist unter diesen Bedingungen die Impulsdichteverteilung näherungsweise sinusförmig. Im mittleren Frequenzbereich (2-10 Hz) sind die ausgelösten Aktionspotentiale streng an die Phasenlage des Reizes gekoppelt. Die sensorische Antwort ist in diesem Bereich nichtlinear mit dem Reiz korreliert. Reize über 10 Hz werden nicht regelmäßig übertragen.

Den Änderungen der Impulsmuster entspricht der Verlauf der mittleren Impulsrate bei den verschiedenen Reizfrequenzen. Sie ist für Sinusreiz mit 60 µm Amplitude im folgenden Diagramm (Abb. 20) über der Reizfrequenz aufgetragen. Durch schrittweise Vordehnung wird der gesamte Arbeitsbereich mit dem dynamischen Reiz untersucht. Die reizunabhängige Entladungsrate (Spontanaktivität) ist links im Diagramm für die entsprechende Vordehnung eingezeichnet. Die Werte werden aus einer Stichprobe von N = 1024 Intervallen nach Adaptation gerechnet. Die reizabhängige Rate entspricht bei niedrigen Reizfrequenzen der Spontanaktivität. Erst ein Vergleich mit den Impulsmustern (Abb. 19 und PST-Histogramme in Abb. 23) zeigt, daß der Receptor bei diesen Frequenzen überschwellig auf den Reiz antwortet. Den Entladungsmustern mit fester Kopplung entspricht die Zunahme der Rate im mittleren Frequenzbereich. Sie fällt dann bei höheren Reizfrequenzen wieder ab (vgl. auch Abb. 20). Jetzt zeigt der Vergleich mit den Impulsmustern, daß der Receptor nicht mehr auf den Reiz antwortet. Das gilt nicht für die maximale Vordehnung. Die Summation der Receptorpotentiale bewirkt in diesem Abschnitt des Arbeitsbereiches die Gleichspannungskomponente, die sich zum reizmodulierten Receptorpotential addiert. Diese zusätzliche Depolarisation hat zur Folge, daß auch hochfrequente Reize

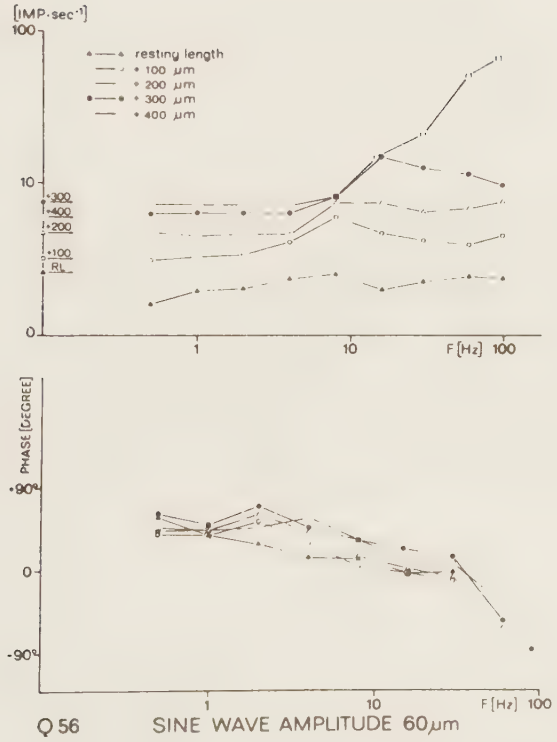

Abb. 20. Darstellung der Frequenzabhängigkeit der mittleren Impulsrate bei kleinen Sinusreizamplituden (60 µm).

Oberes Diagramm: Die mittlere Entladungsrate in Abhängigkeit von der Reizfrequenz. Die Werte für die Ruhelänge und 4 Vordehnungen sind aufgetragen. Die Spontanaktivität ist mit den Symbolen für die entsprechende Dehnung links im Diagramm eingezeichnet.

Unteres Diagramm: Phasenlage der maximalen Impulsantwort (zur Auswertung der maximalen Impulsantwort vgl. 4.7).

von der Muskelspindel übertragen werden.

Der Vergleich ergibt, daß die mittlere Rate eines sensorischen Neurons nur beurteilt werden kann, wenn zusätzlich das Impulsmuster zur Analyse herangezogen wird; denn es haben drei unterschiedliche Receptorantworten (reizunabhängige Antwort, überschwellige reizabhängige Antwort, Antwort auf unterschwellige Reize) die gleiche mittlere Entladungsrate.

Im unteren Diagramm der Abb. 20 ist die Phasenlage der höchsten Entladungsrate zum Reiz aufgetragen. Sie liegt bei niedrigen Frequenzen vor dem Reizmaximum. Für Reizfrequenzen über 16 Hz gilt für reizabhängige Antworten eine negative Phasenbeziehung. Dieser Phasengang entspricht im unteren Frequenzbereich dem Phasenverlauf der Receptorpotentiale (vgl. Abb. 9). Bei hohen Reizfrequenzen (60 und 90 Hz) läuft allerdings die Impulsaktivität nicht so stark nach, wie die Phasenlage der Receptorpotentialmaxima erwarten läßt. Es muß daher angenommen werden, daß bei diesen Reizfrequenzen nicht allein die Amplitude des Receptorpotentials das Aktionspotential auslost, sondern auch andere Parameter (Anstiegssteilheit des Receptorpotentials, Depolarisation der Receptormembran) zur Impulsentstehung beitragen.

Die Übertragung hoher Reizfrequenzen hängt vom Verhältnis der Reizamplitude zum Arbeitsbereich bzw. zur Vordehnung ab. Es kann ein Vibrationsreiz für den nicht gedehnten Receptor unterschwellig sein, nach Vordehnung aber überschwellig werden und reizabhängige Aktionspotentiale auslösen. Die Registrierungen der Abb. 21 zeigen das Verhalten bei hochfrequenten Reizen mit kleiner Amplitude in Abhängigkeit von der Vordehnung. Von der Ruhelänge aus wird der Receptor in 100 µm Schritten gedehnt. Die Reizfrequenz beträgt 60 Hz. Der Reiz ist für den nicht gedehnten Receptor unterschwellig. Nach Vordehnung um 200 µm kommt es zu regelmäßigen reizabhängigen Entladungen, wobei jedes vierte Receptorpotential mit einem Impuls beantwortet wird. Nach Vordehnung um weitere 100 µm wird zeitweise schon jedes Receptorpotential für den Encoder überschwellig. Die Kopplung von Impuls und Receptorpotential ist aber noch instabil. Nach Dehnung auf 400 µm sind es längerdauernde Gruppen mit fester Kopplung 1 : 1. Im oberen Arbeitsbereich schließlich entspricht die Impulsrate der Reizfrequenz. Die Amplitude der unterschwelligen Receptorpotentiale nimmt mit der Vordehnung zu. Bei der Vordehnung 400 µm ist jedoch das einzige unterschwellige

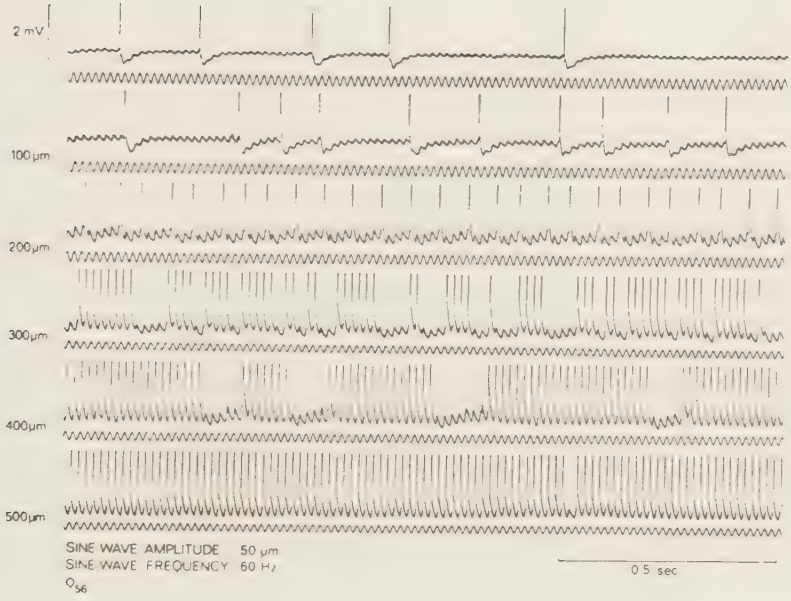

Abb. 21. Das Übertragungsverhalten der Muskelspindel für hohe Reizfrequenzen in unterschiedlichen Abschnitten des Arbeitsbereiches. Die Reizamplitude (50 µm) und die Reizfrequenz (60 Hz) sind für alle Registrierungen die gleichen, die Vordehnung wird verändert. Die sensorische Antwort ist im stationären Zustand registriert.

Receptorpotential kleiner als bei der vorausgehenden Dehnung. Die überschwellige Antwort ist dann aus der zusätzlichen Gleichspannungskomponente zu erklären.

Nicht allein der Arbeitsbereich des Receptors ist für die Übertragung hochfrequenter Reize wichtig. Es kommt ein zeitlicher Faktor dazu, der die hohe Impulsaktivität bei Vibrationsreizen einschränkt. In der folgenden Abbildung (Abb. 22) wird das Zusammenwirken von beiden Faktoren in einem Experiment dargestellt. Der Vibrationsreiz (Amplitude 15 µm, Frequenz 100 Hz) wird einer zusätzlichen rampenförmigen Dehnung überlagert, bis er mit zunehmender Vordehnung überschwellig ist (dritte Zeile der Abbildung). Bei dieser Vordehnung wird dann die neuronale Antwort auf den Sinusreiz für die folgenden 40 Sekunden abgeleitet. Obwohl der Vibrationsreiz sich in Amplitude und Frequenz nicht ändert und auch der Rampenreiz im Maximum unverändert bleibt, variiert die Impulsrate. Am Beginn der überschwelligen Antwort löst jeder Sinusreiz ein Aktionspotential aus (dritte und vierte Zeile), es folgt ein labiler Zustand mit unregelmäßig gruppierten Entladungen (vierte und fünfte Zeile). Dann stellt sich wieder eine feste Kopplung von Reiz und Antwort ein (sechste und siebte Zeile), bei der aber die Impulsfrequenz mit ca. 14 Impulsen/Sekunde wesentlich geringer ist, als zu Beginn unter gleichen Reizbedingungen. Die einzelnen Abschnitte der neuronalen Antwort dauern länger (7 Sekunden im ersten Abschnitt, 12 Sekunden im zweiten instabilen Teil) als die Adaptationszeit der Receptorpotentiale (vgl. Abb. 1 und 8) oder des Encoders (vgl. Abb. 18), die bereits in den ersten beiden Sekunden nach Reizbeginn abgeklungen sind. Es muß daher für die unterschiedlichen sensorischen Antworten auf den gleichen Reiz ein Mechanismus angenommen werden, der von der Zahl der ausgelösten Aktionspotentiale abhängt und der reizabhängigen Depolarisation entgegenwirkt. Diese Repolarisation der Receptormembran hat zur Folge, daß ein hochfrequenter Reiz zwar immer überschwellige Antworten auslöst, die Impulsrate aber in Abhängigkeit von der Reizdauer abnimmt. Dem entspricht, daß in dem Experiment zwei stationäre Antworten mit einer hohen und einer niedrigen Impulsfrequenz registriert werden, die durch den instabilen Zustand voneinander getrennt werden.

Wie bereits dargestellt wurde, verändern unterschiedliche Reizfrequenzen die Entladungsmuster des Encoders. Im folgenden soll der Einfluß der Vordehnung auf den Verlauf der Impulsrate untersucht werden. Wie die vorausgehenden Ver-

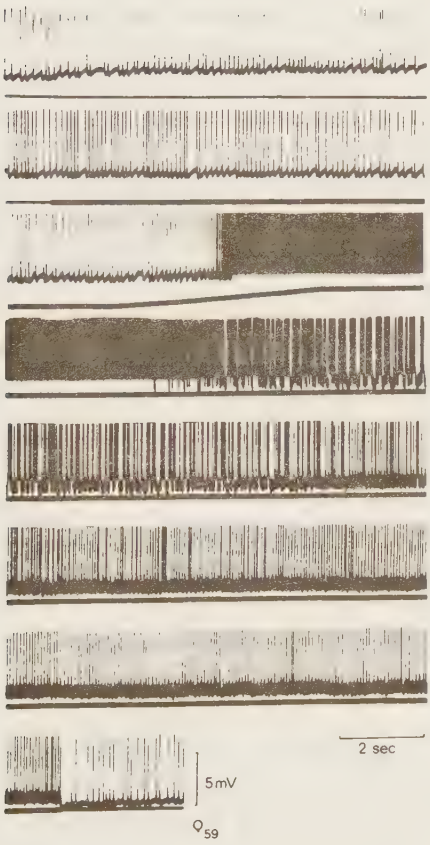

Abb. 22. Fortlaufende Registrierung der Impulsaktivität (von oben nach unten) bei rampenförmiger Dehnung des Receptors (Amplitude der Rampe 160 µm). Ein Vibrationsreiz (Amplitude 15 µm, Frequenz 100 Hz) wird dem Rampenreiz überlagert. Dieser Vibrationsreiz wird in der zweiten Zeile der Abbildung zum Rampenreiz addiert.

suche mit hochfrequenten Reizen zeigten, hängt vom Arbeitsbereich ab, ob ein Reiz übertragen wird oder nicht. Daher findet man in diesem Frequenzbereich auch nur zwei Entladungsmuster: Unregelmäßige Spontanaktivität bei unterschwelligen Reizen, oder feste Kopplung von Reiz und Antwort bei überschwelligen Reizen. Dagegen wird im Bereich niedriger Reizfrequenzen jede Änderung der Vordehnung mit einem differenzierten Impulsmuster beantwortet. Dieser Zusammenhang von Arbeitsbereich und Verlauf der Impulsrate zeigen die PST-Histogramme in Abb. 23. Der Reiz ist für die nichtgedehnte Spindel gerade überschwellig, so daß sich die Antwort auf die positive Halbwelle des Sinusreizes von der Spontanaktivität abhebt. Bei weiterer Dehnung des Receptors wird der gesamte Sinusreiz überschwellig und es lassen sich beide Halbwellen im Verlauf der Impulsrate erkennen (PST-Histogramm bei +200 µm und +300 µm). Diese Linearisierung der Antwort ist nur im oberen Meßbereich nachzuweisen. Dehnung über 400 µm hinaus ändert dann nicht mehr die Impulswahrscheinlichkeiten. In diesem oberen sensorischen Bereich überschreitet das Reizmaximum bereits die Grenze des Arbeitsbereiches. Daher nimmt die Amplitude der Antwort auf die positive Halbwelle wieder ab, wie ein Vergleich mit dem Histogramm für die vorausgehende Dehnung zeigt. Im Minimum des Reizes wird der Receptor nur geringfügig entdehnt, so daß die hohe Spontanaktivität die negative Halbwelle des Reizes im PST-Histogramm wiedergibt. Das hat zur Folge, daß gerade bei höchster Vordehnung die Entladungsrate linear mit dem Reiz korreliert ist.

Die Regelmäßigkeit der reizabhängigen Entladungen der Säuretiermuskelspindel ist von verschiedenen Untersuchern hervorgehoben worden (Grüsser u. Thiele, 1968; Matthews u. Stein, 1969; Eysel u. Grüsser, 1970; Eysel, 1971). Obwohl die Spontanaktivität der Froschmuskelspindel unregelmäßig ist (vgl. Abb. 15), kann die reizabhängige Impulsaktivität der beiden Präparate durchaus verglichen werden. Das soll an den folgenden Registrierungen (Abb. 24) gezeigt werden. Die Reizfrequenzen 8 und 30 Hz lösen Impulsaktivität mit regelmäßigen Intervallen aus. Für die Antwort auf gleiche Reizamplituden, aber niedrigerer Reizfrequenz (1 Hz) gilt das nicht, so daß die Regelmäßigkeit der Entladungen von der Reizfrequenz bestimmt wird. Die Ursache für diese Frequenzabhängigkeit sind Änderungen im Zeitverlauf der Receptorpotentiale. Sie werden in den Registrierungen gleichzeitig abgeleitet. Die Änderung liegt darin, daß von 2 Hz ab mit zunehmender Reizfrequenz Oberwellen in den Receptorpotentialen auftreten. Diese Nichtlinearität zeigen die Receptorpotentiale, die zugleich mit den

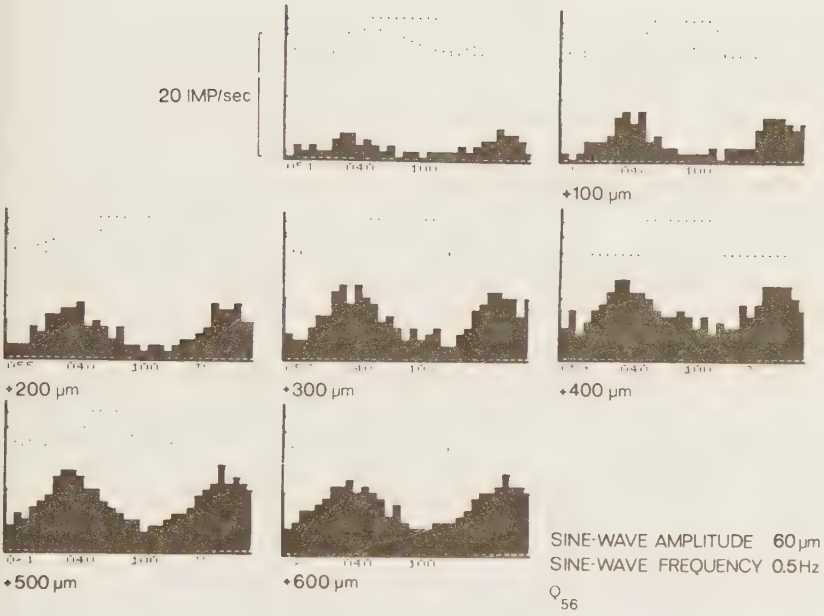

Abb. 23. Die Änderung der Impulsmuster bei Variation der Vordehnung
Der Sinusreiz mit konstanter Amplitude (60 µm) und gleicher Reizfrequenz (0,5 Hz) wird bei unterschiedlichen Vordehnungen gegeben. Die PST-Histogramme zeigen die gemittelte Antwort über 40 Reizperioden.

Aktionspotentialen registriert wurden, wie auch die isolierten Receptorpotentiale von Abb. 10. Sie besteht darin, daß die Anstiegssteilheit bei Depolarisation größer ist, als die bei Repolarisation nach dem Reizmaximum. Die Schwelle des Encoders wird daher bei zunehmender Reizfrequenz mit größerer Geschwindigkeit überschritten und das Aktionspotential mit geringerer Fluktuation ausgelöst. Der Auslösemechanismus gilt für überschwellige und ebenso für schwellennahe Receptorpotentiale, wie die Registrierung bei 30 Hz zeigt. Bei dieser Reizfrequenz ist die Amplitude bereits soweit abgefallen, daß die Receptorpotentiale in der postexcitatorischen Hyperpolarisation nach einem Impuls unterschwellig bleiben. Die Anstiegssteilheit und die Amplitude von jedem zweiten Receptorpotential ist aber groß genug, regelmäßig ein Aktionspotential auszulösen, so daß wieder Impulsfolgen mit gleichen Intervallen abgeleitet werden. Bei 60 Hz hat die DC-Komponente zusätzlich die Receptormembran depolarisiert, so daß die Receptorpotentiale auch mit verringerter Amplitude überschwellig sind. Die resultierende hohe Impulsrate mit regelmäßigen Intervallen hyperpolarisiert die Membran, wodurch die Receptorpotentiale in unregelmäßigen Abständen unter die Schwelle zur Impulsauslösung fallen. Damit stellt sich der gleiche instabile Zustand mit reizunabhängigen gruppierten Entladungen ein, wie in Abb. 21 bei derselben Reizfrequenz.

Die Versuche ergeben ein differenziertes Übertragungsverhalten der Muskelspindel, wenn Sinusreize mit kleiner Amplitude (bis 60 µm) verwandt werden. Überschwellige Reize mit niedriger Frequenz (unter 1 Hz) haben unterschiedliche Impulsmuster in den verschiedenen Abschnitten des Arbeitsbereiches. Die gleichen Reizamplituden werden bei hohen Reizfrequenzen nicht übertragen, wenn der Receptor nicht zusätzlich vorgedehnt wird. Das Verstellen des Arbeitsbereiches bewirkt nur, daß ein Reiz übertragen wird, ändert aber nicht die Impulsmuster. Linear mit dem Reiz korrelierte Entladungsraten sind allein bei niedrigen Reizfrequenzen und im mittleren und oberen Arbeitsbereich nachzuweisen. Reizfrequenzen über 1 Hz führen immer zu nicht linearen Antworten. Unter 1 Hz sind die Impulsfolgen unregelmäßig. Sie werden mit zunehmender Reizfrequenz regelmäßiger, wenn nicht allein der Betrag der Depolarisation - vorausgesetzt, das Receptorpotential ist überschwellig - sondern ebenso die Geschwindigkeit der Depolarisation für die Impulsauslösung wichtig wird. Die größte Anstiegssteilheit liegt zeitlich vor dem Spitzenwert des Receptorpotentials, womit sich ein unterschiedlicher Phasengang von maximaler Receptorpoten-

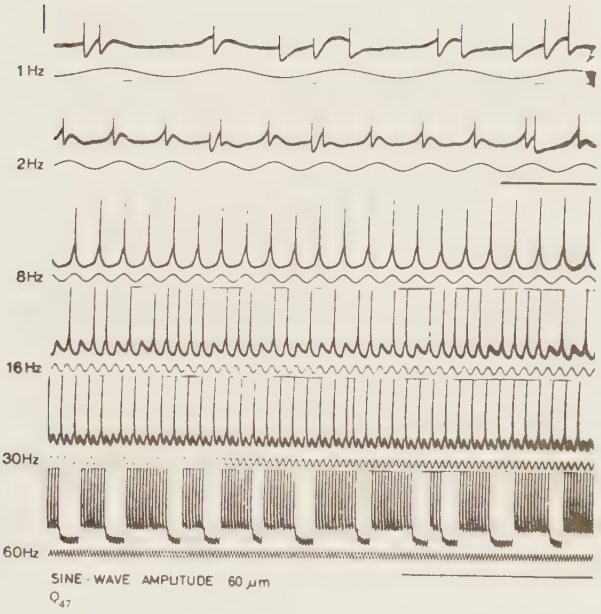

Abb. 24. Regelmäßige Entladungsmuster auf Sinusreize mit gleicher Amplitude (60 µm) und unterschiedlicher Reizfrequenz. Die Vordehnung des Receptors beträgt 200 µm, so daß im mittleren Arbeitsbereich gemessen wird. Die Registrierungen werden nach Adaptation auf den dynamischen Reiz aufgenommen. Zeitmarkierung 1 sec.

tialamplitude (Abb. 9) und maximaler Impulsrate (Abb. 22) ergibt.

5.24 Quantitative Untersuchungen der Impulsaktivität auf Sinusreize mit großer Amplitude

Sinusreize mit großer Amplitude werden von der Muskelspindel auf andere Weise übertragen. Das zeigen die Registrierungen in Abb. 25. Das Präparat ist nicht gedehnt, die Amplitude des Reizes beträgt 110 µm. Bereits niedrige Reizfrequenzen im unteren Arbeitsbereich führen zu gruppierten Entladungen, weil die negative Halbwelle des Reizes die untere Grenze im sensorischen Bereich unterschreitet und damit die Spontanaktivität unterdrückt. Höhere Reizfrequenzen (4 bis 90 Hz) lösen immer ein Aktionspotential mit fester Kopplung zum Reiz aus. Obwohl der Receptor nicht vorgedehnt ist, wird der Reiz - im Gegensatz zu den Sinusreizen mit kleiner Amplitude - im gesamten untersuchten Frequenzbereich übertragen. Es fehlen die reizunabhängigen gruppierten Entladungen (wie in Abb. 21 und 22), die ein Zeichen für das labile Zusammenspiel von Receptorpotentialen und Impulsfrequenz abhängiger Repolarisation bzw. Hyperpolarisation ist. Es kann daher angenommen werden, daß die Amplitude und der nicht lineare Zeitverlauf der Receptorpotentiale ausreicht, den Encoder bei allen Reizfrequenzen überschwellig zu erregen.

Der Verlauf der Impulsrate ist quantitativ in den PST-Histogrammen der Abb. 26 für drei Reizfrequenzen dargestellt. Für jede Frequenz sind zusätzlich die Histogramme bei drei verschiedenen Vordehnungen abgebildet, um die Impulsmuster bei verändertem Arbeitsbereich zu untersuchen. Wie sich bereits in den vorausgegangenen Registrierungen (Abb. 25) zeigt, lösen hohe Reizfrequenzen immer ein Aktionspotential aus. Die Antwort ist unabhängig von der Vordehnung, wie die Histogramme bei 30 Hz nachweisen. Es ist daher nicht mehr möglich, von der afferenten Entladungsrate auf den Arbeitsbereich zu schließen. Nur die Phasenlage ändert sich geringfügig, wenn zusätzlich gedehnt wird (vgl. die Phasenbeziehung der Antwort bei Ruhelänge und bei der Vordehnung um 400 µm). Den Histogrammen ist weiter zu entnehmen, daß die Entladungen sehr regelmäßig sind, weil alle Impulse in eine Binweite von 5 msec fallen. Bei niedrigen Reizfrequenzen führt Änderung der Vordehnung wiederum zu differenzierten Impulsfolgen. Es wird bei 0,1 Hz aber nur die positive Halbwelle des Reizes beantwortet. Dieses Muster ändert sich dann nicht mehr bei vermehrter Vor-

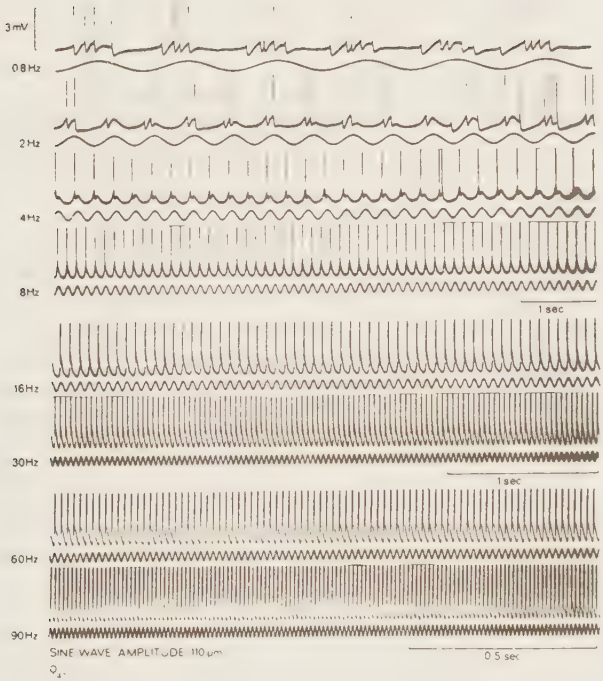

Abb. 25. Impulsmuster auf Sinusreize mit gleicher Amplitude (110 µm) und unterschiedlicher Reizfrequenz. Der Receptor ist nicht vorgedehnt, so daß an der unteren Grenze des Arbeitsbereiches gemessen wird. Die Registrierungen sind im eingeschwungenen Zustand aufgenommen.

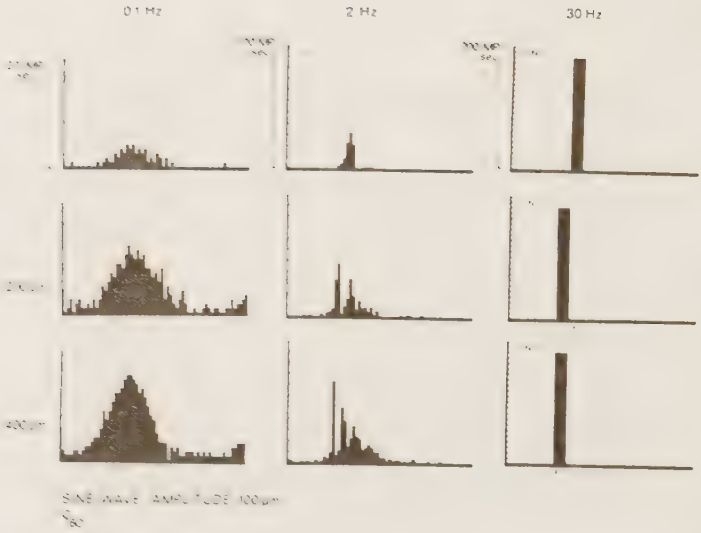

Abb. 26. Änderung der Impulsmuster, wenn die Reizfrequenz und die Vordehnung verändert wird. Der Sinusreiz mit konstanter Amplitude (100 µm) wird mit drei verschiedenen Frequenzen (0,1, 2, 30 Hz) und bei drei unterschiedlichen Vordehnungen (Ruhelänge, Vordehnung von 200 µm und 400 µm) gegeben. Die Skalierung der PST-Histogramme unterscheidet sich bei den drei Reizfrequenzen.

dehnung. Die Impulsrate nimmt aber zu und es kann damit aus der Amplitude der afferenten Antwort auf den Arbeitsbereich geschlossen werden. Die negative Halbwelle des Reizes wird nicht übertragen, auch wenn sie innerhalb des sensorischen Bereichs liegt. Die hohe Impulsaktivität während der Dehnung führt dazu, daß es nicht zur Spontanaktivität bei Entdehnung kommt.

Sinusreize mit großen Amplituden führen demnach nicht nur zu erhöhter Impulsaktivität, sondern auch zu völlig anderen Impulsmustern, wie im Vergleich der PST-Histogramme von Abb. 26 und 23 deutlich wird. Diese Änderung des Impulsmusters hat zur Folge, daß die Impulsrate nun auch bei niedrigen Reizfrequenzen nichtlinear mit dem Reiz korreliert ist. Die nichtlineare Beziehung ändert sich nicht, wenn die Vordehnung verstellt wird: Eine 'Linearisierung' der Entladungsrate, die bei kleinen Reizamplituden im oberen Arbeitsbereich auftritt, wird bei großen Amplituden nicht gefunden. Für mittlere Reizfrequenzen gilt das gleiche wie für 0,1 Hz. Wird die Vordehnung variiert, ändert sich auch das Impulsmuster. Zusätzliche Depolarisation durch Vordehnung löst einen zweiten (bei der Vordehnung + 200 µm) oder einen dritten und vierten Impuls pro Reizperiode aus (Vordehnung +400 µm), so daß multimodale Verteilungen in den Histogrammen auftreten.

In den Diagrammen der Abb. 27 werden die Befunde bei großen Reizamplituden und für verschiedene Abschnitte des Arbeitsbereichs noch einmal zusammengefaßt. Im oberen Diagramm ist die mittlere Impulsrate in Abhängigkeit von der Reizfrequenz aufgetragen. Die reizunabhängige Spontanaktivität wird für jede Vordehnung links im Diagramm eingezeichnet, Sie ist der gerechnete Mittelwert aus einer Stichprobe von 1024 Intervallen, die nach Adaptation registriert werden. Diese Darstellung der mittleren Raten zeigt gleichfalls den Unterschied im Übertragungsverhalten der Spindel für niedrige und hohe Reizfrequenzen. Bei niedrigen Reizfrequenzen nimmt sie zu, wenn die Vordehnung erhöht wird. Dem entsprechen die Variationen der Impulsmuster in Abb. 26. Keine Abhängigkeit vom Arbeitspunkt besteht bei hohen Reizfrequenzen: Die mittlere Rate ist für alle Vordehnungen die gleiche. Die Phasenlage der Antwort zum Sinusreiz (unteres Diagramm der Abbildung) ändert sich nicht über einen weiten Frequenzbereich. Erst bei Reizfrequenzen von 60 und 90 Hz verringert sich der Vorlauf und die Impulse werden im Reizmaximum oder später ausgelöst. Da bei diesen Frequenzen die Receptorpotentialmaxima einen weit höheren Phasen-

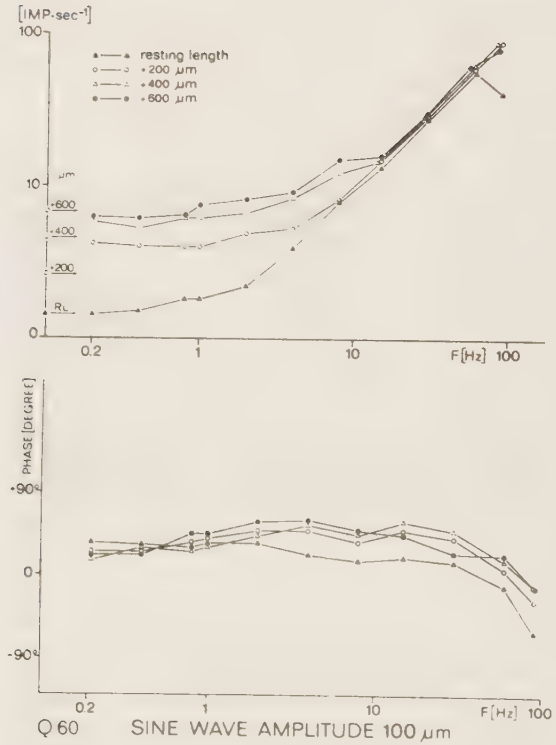

Abb. 27. Darstellung der Frequenzabhängigkeit der mittleren Impulsrate bei großen Sinusreizamplituden (100 µm).

Oberes Diagramm: Die mittlere Entladungsrate in Abhängigkeit von der Reizfrequenz. Die Werte für die Ruhelänge und für drei Vordehnungen sind aufgetragen. Die Spontanaktivität für die entsprechende Dehnung ist mit Pfeilen und der Mikrometerangabe links im Diagramm eingezeichnet.

Unteres Diagramm: Phasenlage der maximalen Impulsantwort.

verzug haben (bis -90^{o}), muß vorwiegend die Anstiegsteilheit der Depolarisation das Aktionspotential auslösen.

Anhand dieser Versuchsergebnisse soll im folgenden die Frage nach dem linearen Übertragungsverhalten des Encoders geprüft werden. Es wurde der Receptor mit verschiedenen Reizfunktionen untersucht: Mit statischen Dehnungsreizen, mit dynamischen Sinusreizen von unterschiedlicher Amplitude und Frequenz und mit dynamischen Reizen bei veränderter Vordehnung. Als neuronale Antwort wurde die mittlere statische Entladungsrate nach Adaptation, die mittlere sinusreizabhängige Entladungsrate im eingeschwungenen Zustand und das Antwortmuster mit dem Verlauf der Impulsrate ausgewertet.

Auf statische Dehnungsreize nimmt die mittlere Impulsrate linear mit der Länge des Receptors zu (Abb. 14). Gleiche Beziehungen bestehen auch für Sinusreize mit kleiner Amplitude und Reizfrequenzen unter 3 Hz: Es nimmt die Entladungsrate mit der Vordehnung zu (Abb. 20). Dabei ist das Impulsmuster linear mit dem Reiz korreliert (Abb. 23). Unter diesen Bedingungen bestätigen die Daten das Superpositionsprinzip (vgl. 1.2). Für die Antwort auf Sinusreize mit großer Amplitude kann in diesem Bereich nicht das Superpositionsprinzip gelten. Es gilt aber für Frequenzen über 10 Hz, weil jetzt eine lineare Umsetzung der Eingangsfrequenz auf die mittlere Impulsrate stattfindet (Abb. 27). Die Impulswahrscheinlichkeit ist in diesem Fall aber nichtlinear mit dem Reiz korreliert (Abb. 26).

Dynamische Reize mit Frequenzen über 6 Hz führen bei allen untersuchten Reizamplituden und Vordehnungen immer zu nichtlinearen Impulsmustern (vgl. Abb. 19 und 21 bei Sinusreizen mit kleiner Amplitude, Abb. 25 und 26 für Sinusreize mit großer Amplitude). Die mittlere Rate nimmt bei großen Reizamplituden in diesem Frequenzbereich nicht zu, wenn die Vordehnung erhöht wird (Abb. 27). Sie nimmt geringfügig zu, wenn Sinusreize mit kleiner Amplitude bei zunehmender Vordehnung teilweise unterschwellig bleiben (Abb. 20). Werden sie aber mit zunehmender Vordehnung überschwellig, dann ändert sich die mittlere Rate, wie bei Sinusreizen mit großer Amplitude, nicht mehr. Bei Reizfrequenzen ab 5 Hz gilt damit das Superpositionsprinzip nicht.

Werden allein Sinusreize mit unterschiedlichen Amplituden ausgewertet und die Vordehnung außer Acht gelassen, dann nimmt die mittlere Rate mit der Reiz-

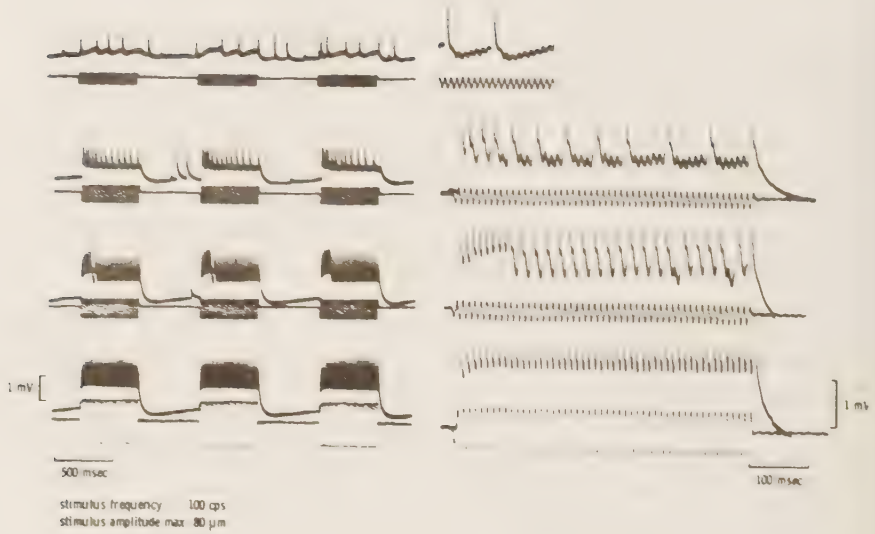

Abb. 28 Antwort der Muskelspindel auf Sinusreize mit der Frequenz 100 Hz. Die Amplitude des Reizes nimmt in den Registrierungen von oben nach unten zu bis zum maximalen Wert von 80 µm. Die Vordehnung beträgt 200 µm, so daß im mittleren Arbeitsbereich abgeleitet wird. Sie ist für alle Registrierungen die gleiche. Der Reiz wird für 500 msec geboten, gefolgt von einer ebensolangen Pause. Im rechten Teil der Abbildung sind gleiche Registrierungen mit größerer Zeitablenkung und doppelter Amplitude der Antwort dargestellt.
Q_{15}

amplitude zu (vgl. Abb. 23 mit Abb. 26). Dabei wird jedoch der Verlauf der Entladungsrate mit höheren Reizamplituden nichtlinear.

5.3 Das Zusammenspiel von Receptorpotential und Encoder

In den vorausgegangenen Versuchen ist vor allem die Wirkung der Receptorpotentiale auf den Encoder und die daraus resultierenden Impulsfolgen untersucht worden. Dabei zeigte sich, daß überschwellige reinfrequente Sinusreize zu entsprechend hohe Impulsraten auslösten, die nicht ohne Wirkung auf die Receptormembran blieben (vgl. Abb. 18, 21, 22). So wird daher in den beiden folgenden Experimenten noch einmal die Antwort der Muskelspindel auf hohe Reizfrequenzen im Detail untersucht. In den Versuchen soll besonders auf das Zusammenspiel von Receptorpotentialen und Encoder geachtet und die Auswirkung hoher Entladungsraten auf die Polarität der Membran analysiert werden.

In Abb. 28 ist die Muskelspindel 200 µm gedehnt worden. Ein Sinusreiz von 100 Hz nimmt in der Amplitude zu bis zum maximalen Wert von 80 µm (in den Registrierungen von oben nach unten). Der Reiz wird für 500 msec gegeben, dann folgt eine ebensolange Pause. Im rechten Teil der Abbildung ist die gleiche Registrierung mit größerer Zeitablenkung und doppelter Amplitude der Antwort dargestellt. Auf die geringste Reizamplitude werden unterschwellige Receptorpotentiale registriert. Spontanaktivität besteht in den Pausen. Wird die Reizamplitude vergrößert, summieren sich die Receptorpotentiale. Am Reizbeginn löst jedes Receptorpotential einen Impuls aus. Dann folgt Adaptation zum stationären Zustand mit fester Kopplung von Aktionspotential und Receptorpotential im Verhältnis 1 : 2, 1 : 3 etc. Bei maximaler Reizamplitude wird jedes Receptorpotential von einem Aktionspotential beantwortet. Die hochfrequente Impulsaktivität wirkt auf die Polarität der Receptormembran zurück. Nach Reizende wird eine posttetanische Hyperpolarisation abgeleitet. Sie ist am größten nach den 50 Impulsen bei maximaler Reizamplitude. Die Spontanaktivität ist durch diese Hyperpolarisation unterdrückt.

Im zweiten Versuch (Abb. 29) wird die Spindel um 200 µm vorgedehnt und damit die sensorische Antwort im mittleren Teil des Arbeitsbereiches gemessen. Ein Sinusreiz (1 Hz in der oberen Registrierung, 0,5 Hz in der unteren Re-

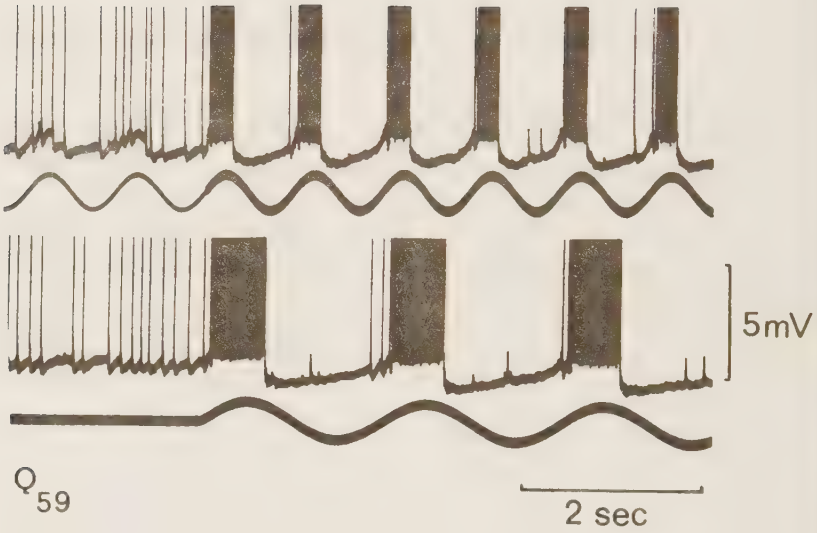

Abb. 29. Antwort der Muskelspindel auf Vibrationsreize, wenn der Arbeitspunkt zusätzlich sinusförmig variiert wird. Der langsame Sinusreiz (1 Hz in der oberen Registrierung, 0,5 Hz in der unteren Registrierung) hat eine Amplitude von 75 µm. Der Vibrationsreiz (Frequenz 100 Hz, Amplitude 15 µm) wird zum langsamen Sinusreiz addiert. Die Vordehnung des Receptors beträgt 200 µm, so daß der niedrigfrequente Reiz um den mittleren Arbeitspunkt des Receptors schwingt.

gistrierung) hat eine Amplitude von 75 µm. Dieser Trägerreiz ist mit der positiven und negativen Halbwelle überschwellig, wie die Impulsaktivität am Beginn der oberen Registrierung zeigt. Ein zweiter hochfrequenter Sinusreiz (Amplitude 15 µm, Frequenz 100 Hz) wird dem niedrigfrequenten Reiz überlagert. Dieser Reiz ist unterschwellig, wie die Impulsaktivität zu Beginn der zweiten Registrierung zeigt. Der hochfrequente Reiz wird mit Hilfe des Trägerreizes im Arbeitsbereich verschoben, so daß bei Depolarisation der Vibrationsreiz überschwellig wird und hochfrequente Impulsfolgen auslöst. Diese Impulsaktivität ist asymmetrisch zum langsamen Sinusreiz gruppiert. Die Antwort beschränkt sich auf den Anstieg des Trägerreizes und auf sein Maximum. Während der Entdehnung entstehen keine Impulse. Das Impulsmuster dieser Ableitungen ist aber anders als die gleichfalls asymmetrische Antwort in Abb. 17. Die posttetanische Hyperpolarisation verstärkt nämlich den Abfall des Receptorpotentials bei Repolarisation. Deshalb bricht die reizabhängige Aktivität abrupt ab. Ebenso wird die Spontanaktivität verhindert, die ohne Vibrationsreiz im Minimum des Trägerreizes abgeleitet wird (Beginn der oberen Registrierung).

Es wird damit deutlich, daß der Encoder zwar vom Receptorpotential aktiviert wird, nach der Aktivierung aber auf die Receptormembran zurückwirkt. Der Grad der Hyperpolarisation ist davon abhängig, wie stark der Encoder vorher zur Impulsaktivität angeregt wurde. Die Versuche zeigen also zwei gegenläufige Mechanismen: Die mit dem Reiz ausgelösten Receptorpotentiale depolarisieren die Membran, die posttetanische Hyperpolarisation wirkt in entgegengesetzter Richtung. Die Amplitude der Hyperpolarisation ist abhängig von der Zahl der vorausgegangenen Impulse. Sie nimmt zu - wie Abb. 28 zeigt -, wenn die Impulsrate zugenommen hat. Sie ändert das Impulsmuster der Antwort, wie der Versuch in Abb. 29 zeigt. Sie bewirkt schließlich die reizunabhängigen Entladungsgruppen (vgl. Abb. 21, 22 und 24), wenn die reizabhängige Depolarisation und die von den Aktionspotentialen abhängende Hyperpolarisation sich die Waage halten.

6.0 Diskussion

Die experimentellen Ergebnisse erlauben die Analyse folgender Komponenten in der Signalübertragung durch Receptoren: Des Transduktionsprozesses von reizabhängiger Längenänderung der intrafusalen Muskulatur in das Receptorpotential und die Umwandlung dieses Receptorpotentials in die fortgeleiteten Impulsfolgen des afferenten Nerven. Der Beitrag der Teilkomponenten zur Reizverarbeitung des untersuchten Receptorsystems wird im folgenden unter vier Gesichtspunkten dargestellt:

1. Der Arbeitsbereich des Receptors. Die Übertragung des Reizsignals ist durch den Meßbereich des sensorischen Neurons begrenzt. Die statische Vordehnung und die Reizamplitude müssen daher auf den Arbeitsbereich bezogen werden, wenn die Arbeitsweise des Receptors unter physiologischen Bedingungen untersucht werden soll. Ebenso ist die sensorische Antwort vom Arbeitsbereich abhängig.

2. Das Übertragungsverhalten des Receptors für die einzelnen Reizfrequenzen. Auch in dieser Frequenzanalyse ist die Vordehnung ein notwendiger Parameter, weil die Sinusreize in verschiedenen Abschnitten des Meßbereichs zu unterschiedlichen sensorischen Antworten führen.

3. Das Zusammenspiel von Receptorpotentialen - als Ausgangssignal des 'Transducers' - und von Aktionspotentialen des 'Encoders' wird diskutiert. Es sollen die Prinzipien der Umsetzung von Receptorpotentialen in Impulsfolgen aufgezeigt werden. Es soll aber auch die zweite Möglichkeit geprüft werden, ob die reizabhängige Impulsaktivität auf die Receptormembran zurückwirkt und damit ebenfalls die Signalverarbeitung beeinflußt.

4. Schließlich wird die Frage untersucht, ob mit Hilfe der linearen Systemtheorie das Übertragungsverhalten des gesamten Receptors oder seiner Teilkomponenten quantitativ beschrieben werden kann.

Zur Diskussion werden die eigenen Ergebnisse mit experimentellen Befunden anderer Autoren verglichen, die an unterschiedlichen Präparaten zu den einzelnen Problemen der Receptorphysiologie erhoben wurden. Ich diskutiere besonders Resultate von Untersuchungen an isolierten Mechanoreceptoren des Krebsmuskels und der isolierten Muskelspindel des Frosches oder an [illegible] Haarzellen und Photoreceptoren von Invertebraten. An diesen Präparaten wurden die Teilkomponenten in der Signalverarbeitung getrennt untersucht. Ferner wer-

den die Resultate von Arbeiten an *nicht isolierten* Receptoren diskutiert, in denen allein aus der Impulsrate des afferenten Nerven auf die Signalverarbeitung des Receptors geschlossen wird (Mechanoreceptoren an Tibia und Femur der Schabe, Haarzellen des Goldfisches, Muskelspindeln in situ von Frosch und Katze).

6.1 Der Arbeitsbereich

In dieser Untersuchung wird der Meßbereich des Receptors entweder mit der Receptorpotentialantwort auf niedrige Reizfrequenzen bestimmt oder mit der statischen Entladungsrate. Der Meßbereich wird dann definiert als die Menge aller Reizamplituden, die zu einer Änderung des Receptorpotentials bzw. der statischen Impulsrate führt.

Nimmt man das *Receptorpotential* als Ausgangssignal, dann ist die untere Grenze des sensorischen Bereichs dadurch bestimmt, daß weitere Entdehnung des Präparates nicht zur Hyperpolarisation der Receptormembran führt. An der oberen Grenze des Bereichs kann zusätzliche Dehnung keine weitere Depolarisation bewirken (vgl. Abb. 7). Diese Sättigungsgrenze hat zur Folge, daß nicht beliebig große Reize übertragen werden. Mit Rechteckreizen war bisher keine genaue Abgrenzung möglich, weil die spektralen Komponenten des Reizes die Antwort zusätzlich beeinflussen. So führt die überschießende phasische Reaktion über die im Arbeitsbereich erreichbare Depolarisation hinaus, die tonische Antwort dagegen fällt infolge der Adaptation unter den maximal erreichbaren Wert. Der Vergleich der Receptorpotentiale in Abb. 6 auf Rechteckreize und Sinusreize macht deutlich, daß mit dem Sinusreiz der sensorische Meßbereich hinreichend genau definiert werden kann. Es lassen sich nämlich leicht an der Verzerrung des Receptorpotentials die Grenzen aufzeigen (Abb. 6 und 7). Dabei ist wichtig, daß Sinusreize unter 2 Hz genommen werden, da bei höheren Reizfrequenzen Oberwellen anderer Ursache auftreten und das Receptorpotential zusätzlich verformen.

In vieler Hinsicht verhält sich das Receptorpotential der Spindel wie ein "Begrenzer". Für beide gilt, daß an der unteren und oberen Grenze die Antwort keine volle Sinusfunktion mehr ist. Ebenso werden große Reizamplituden nicht vollständig übertragen. In allen diesen Fällen verhält sich der Receptor wie ein nichtlineares Übertragungsglied. Nur unter der Bedingung, daß ein Reiz mit kleinerer Amplitude um einen Mittelwert schwingt, der in der Mitte des Meßbereiches liegt, ist die Antwort linear mit dem Reiz korreliert.

Der Arbeitsbereich kann auch mit der *Impulsrate* als Ausgangssignal bestimmt werden. Dazu wurde in den Experimenten die neuronale Antwort auf statische Dehnungsreize nach Adaptation ausgewertet (Abb. 14 und 15). Die mittlere Impulsrate nimmt proportional mit der Länge des Receptors zu. Bis zum Erreichen der unteren Grenze des sensorischen Bereichs beträgt die Entladungsfrequenz ca. 2 Impulse/sec und ist unregelmäßig. Nach Überschreiten der oberen Grenze des Meßbereichs nimmt die Entladungsrate nicht weiter zu, wenn zusätzlich gedehnt wird. Die Impulsfrequenz bleibt aber maximal und ist regelmäßig. Dieser Verlauf der statischen Kennlinie wurde auch von Ottoson et al. (1969) bei isolierten Muskelspindeln gefunden. Die statistische Analyse der Intervalldauer bei verschiedenen Vordehnungen (Abb. 15) führt außerdem zu Resultaten, die Hagiwara (1950) und Buller et al. (1953) bei nicht isolierten Spindeln des Frosches beschrieben haben. Daher kann für das isolierte Präparat der gleiche Funktionszustand angenommen werden, wie für den Receptor in situ.

Über einen Schwellenmechanismus werden am ersten Ranvier'schen Schnürring die fortgeleiteten Aktionspotentiale ausgelöst. Es kommt zu stetiger Aktivität des Encoders bei Depolarisationswerten, die bereits dem oberen Abschnitt im Arbeitsbereich des Receptorpotentials entsprechen. Das hat zur Folge, daß ein linearer Verlauf der Entladungsrate nur im oberen Meßbereich gefunden wird (Abb. 23) und nicht im mittleren Bereich, in dem das Receptorpotential unverzerrt bleibt. Ein Sinusreiz - vorausgesetzt, die Amplitude ist klein und die Frequenz bleibt unter 2 Hz - wird demnach von den beiden sensorischen Komponenten an unterschiedlichen Abschnitten des Arbeitsbereichs linear übertragen. Es gibt aber für beide Komponenten auch einen nichtlinearen Übertragungsbereich, der von der Vordehnung abhängt.

Eine besondere Eigenschaft der Muskelspindel ist, daß an der oberen Begrenzung des sensorischen Bereichs hohe Impulsaktivität besteht und kein Depolarisationsblock eintritt (Abb. 14 und 15). Es kommt damit nicht zum 'overstretch', den Eyzaquirre und Kuffler (1955 a) am Streckreceptor des Krebses beschrieben haben. Dabei erreicht die Depolarisation der Receptormembran einen Wert, an dem das gesamte Na^+-System inaktiviert wird und die Impulsaktivität erlischt. Es ist daher nach den Faktoren zu fragen, die bei Muskelspindeln den Arbeitsbereich begrenzen und den Depolarisationsblock verhindern. Dazu können zwei Hypothesen aufgestellt werden:

1. Die Membraneigenschaften der sensorischen Endverzweigungen begrenzen den Generatorstrom, so daß die Depolarisation nicht kritische Werte erreicht.
2. Die histologische Struktur der Spindel mit zwei Bindegewebskapseln schränkt die mechanische Auslenkung des sensorischen Bereichs ein und verhindert auf diese Weise den Depolarisationsblock.

Zur Diskussion der ersten Hypothese können Daten aus Voltage-clamp-Experimenten am Tintenfischaxon (Hodgkin und Huxley, 1952) und am Ranvier'schen Schnürring vom Frosch (Dodge und Frankenhaeuser, 1958; Frankenhaeuser, 1959) herangezogen werden. Danach beträgt das Ruhemembranpotential der beiden Nerven -70 mV. Wird die Membran um 40 mV depolarisiert, ist das gesamte Na^+-System inaktiviert und Aktionspotentiale können nicht mehr ausgelöst werden. An verschiedenen Receptoren kann ebenfalls mit der Voltage-clamp-Methode das Ruhemembranpotential und das Umkehrpotential der reizabhängigen Depolarisation gemessen werden (Obara, 1968; Millecchia und Mauro, 1969; Alkon und Bak, 1973; Klie und Wellhöner, 1973; Detwiler und Fuortes, 1975). In diesen Experimenten wird die Aktionspotentialaktivität durch Tetrodotoxin unterdrückt oder an Zellen gearbeitet, die keine fortgeleiteten Impulse generieren. Das Ruhemembranpotential dieser Receptorzellen beträgt ca. -60 mV. Der reizabhängige Ionenstrom in die Zelle hinein (Generatorstrom vgl. 1.1) kehrt sich um in einen Auswärtsstrom bei Membranpotentialen von -10 bis +10 mV (Umkehrpotential des Receptorpotentials). Demnach können Receptorpotentiale die sensorische Membran über den kritischen Wert der Na^+-Inaktivierung hinaus depolarisieren. Die Überlegung gilt auch dann, wenn die Receptorpotentiale mit räumlichem Dekrement vom Entstehungsort zum Encoder geleitet werden. Die Versuche an Streckreceptoren der Krebse zeigen aber, daß Dehnungsreize dennoch Receptorpotentiale auslösen können, die zum Depolarisationsblock führen. Bei Muskelspindeln erreicht die Depolarisation des Receptorpotentials aber offenbar nicht den Wert der Na^+-Inaktivierung. Da für die sensorischen Endigungen der Spindel die gleichen Membraneigenschaften angenommen werden müssen, kann also die Ursache der Begrenzung des sensorischen Bereichs nicht in ionalen Prozessen an der Membran gesucht werden.

Die zweite Hypothese prüft die Möglichkeit, daß die Begrenzung des Arbeitsbereichs vom histologischen Aufbau der Spindel abhängt und damit mechanische Gründe hat. Der sensorische Bezirk des Receptors ist von Bindegewebskapseln

umgeben (vgl. 2.0). Ottoson und Shepherd (1968) fanden keine Veränderungen der äußeren Kapsel bei Dehnungen im physiologischen Bereich. An der inneren Kapsel lassen sich jedoch schon bei geringen Längenänderungen der intrafusalen Muskelfasern Änderungen des Kapseldurchmessers sowie Veränderungen der zellulären Organisation in unmittelbarer Nachbarschaft der sensorischen Endigungen feststellen. In elektronenmikroskopischen Untersuchungen an der Muskelspindel vom Frosch zeigten Karlsson et al. (1971), daß der Durchmesser der inneren Kapsel mit zunehmender Dehnung abnimmt und ihr ungeordneter lamellärer Aufbau in einen regelmäßigen übergeht. Die Autoren schließen daraus, daß die Kapsel mit den von ihr umhüllten intrafusalen Muskelfasern in enger Verbindung steht. Zusätzlich zum Dehnungsreiz wirken daher auch radiäre Kräfte der inneren Kapsel auf die sensorischen Endverzweigungen. Im extremen Fall können beide Kräfte gleich sein und sich in ihrer Wirkung aufheben. Gleichfalls ändert sich bei Dehnungsreizen die Orientierung des extracellulären filamentösen Materials im inneren Kapselraum. Dieses Gewebe bedeckt alle Zellen, die für den Transduktionsprozeß in Frage kommen: Intrafusalen Muskelfasern, die sensorischen Nervenendigungen und die Satellitenzellen. Es wurde daher schon von Katz (1961) vermutet, daß dieses Material der Dehnung des receptorischen Bezirkes entgegensteht, wenn der Reiz über ein bestimmtes Maß hinausgeht. Es ergeben sich damit gute Argumente für eine mechanische Begrenzung des sensorischen Arbeitsbereiches der Muskelspindel. Diese Ansicht wird noch unterstützt mit dem Vergleich des anatomischen Aufbaus der Spindeln und der Streckreceptoren der Krebse. Diese Receptoren haben weder Kapseln noch findet man ähnliches extracelluläres Material in Nähe der sensorischen Endigungen (Florey und Florey, 1955). Vom Aspekt der mechanischen Begrenzung des Meßbereichs kann dann nicht verwundern, daß diese Receptorzellen einen Depolarisationsblock aufweisen.

Eine Begrenzung des Arbeitsbereichs ist vor allem von Bedeutung, wenn die efferente Kontrolle des Receptors in die Überlegungen zur Funktionsweise einbezogen werden. Die Muskelfasern der Spindel sind - im Gegensatz zum Muskel des Streckreceptors vom Krebs - allein mit excitatorischen Fasern efferent innerviert (vgl. Abschnitt 2.0 und 3.0). Der receptorische Bezirk wird daher sowohl durch passive Dehnung der intrafusalen Fasern als auch durch aktive Kontraktion dieser Muskelfasern gereizt. Man kann vermuten, daß sich beide Reize bei Muskelspindeln in situ addieren. Dann ist die Begrenzung des Arbeitsbereichs bei

vollerhaltener Impulsaktivität notwendig. Denn ohne diesen Mechanismus käme es immer zum Depolarisationsblock, wenn zur passiven Dehnung die motorische Aktivierung dazukommt. Der Receptor wäre in diesem Fall funktionsunfähig. Da aber der Schutzmechanismus vor einem 'overstretch' besteht, kann die sensorische Antwort auf Dehnungsreize mit Hilfe der motorischen Innervation verstärkt werden. So wird z.B. ein unterschwelliger passiver Dehnungsreiz durch zusätzliche efferente Aktivierung überschwellig. Oder es ändert sich das Impulsmuster der Spindelafferenz auf gleiche Dehnungsreize je nach der motorischen Innervation. Die Versuche mit konstanten Sinusreizamplituden und veränderten Vordehnungen sind dafür an der deefferentierten Muskelspindel ein Modell.

In den Experimenten an nicht isolierten Muskelspindeln erweist sich die Bestimmung des physiologischen Bereichs als ein Problem (Dabbert und Grüsser, 1968; Matthews und Stein, 1969; Kirkwood, 1972). Die Dehnung des Receptors wurde aus der Längenänderung des Gesamtmuskels geschätzt und daraus dann der sensorische Arbeitsbereich hergeleitet. Ebenso wurden die physiologischen Reizamplituden nach dieser Methode ausgewählt. In welchem Abschnitt des Arbeitsbereichs die Daten erhoben wurden, konnte nicht genügend berücksichtigt werden. An der isolierten Spindel dagegen lassen sich die Grenzen des Meßbereichs sicher bestimmen. Der Rahmen, in dem die Obertragungseigenschaften untersucht werden, wird mit dem Receptorsignal selbst abgesteckt. Der Meßbereich erstreckt sich - mit geringen Schwankungen bei den einzelnen Präparaten - über einen Dehnungsbereich von 300 bis 400 µm. Die Reizparameter (Amplitude des Sinusreizes, Amplitude der Vordehnung) sind auf diesen gemessenen Arbeitsbereich abgestimmt und halten sich in den physiologischen Grenzen. Daraus ergibt sich ein gravierender Unterschied bei der Interpretation der Daten von isolierten und nicht isolierten Muskelspindeln, auf den in den folgenden Abschnitten der Diskussion besonders eingegangen wird.

6.2 Die Frequenzanalyse

Die Receptorantwort auf Rechteckreize wurde bisher mit einer statischen und mit einer dynamischen Kennlinie beschrieben. Dabei stellte die statische Kennlinie den Zusammenhang her zwischen den konstanten Reizstärken und den sensorischen Antworten nach Adaptation auf einen stationären Wert (tonische Antwort). Mit der dynamischen Kennlinie wurde die neuronale Antwort unmittelbar nach der Veränderung der Reizstärke charakterisiert (phasische Antwort). Mit beiden Kenn-

linien ist die Reaktion auf einen Reiz beschrieben, in welchem hohe und niedrige Frequenzkomponenten mit unterschiedlichen Amplituden enthalten sind (vgl. Abschnitt 1.2). Messungen mit diesem Reiz wurden an verschiedenen Receptoren ausgeführt; sie ergaben lineare Kennlinien (vgl. 3.1). In der vorliegenden Arbeit wird nun die in bezug auf die Frequenzkomponenten undifferenzierte dynamische Kennlinie durch eine differenzierte Analyse mit Sinusreizen ersetzt.

Receptorpotentiale mit konstanter Amplitude werden nach dem Einschwingen auf den Reiz für längere Zeit abgeleitet (Abb. 8). Die Amplitude der Antwort in diesem stationären Zustand wird für die verschiedenen Sinusreizfrequenzen gemessen und als Amplitudenfrequenzgang aufgetragen (Abb. 9). Im Verlauf des Amplitudenfrequenzgangs können in grober Näherung zwei Bereiche unterschieden werden, in denen die Antwort auf niedrige Reizfrequenzen mehr zur statischen Kennlinie, die Antwort auf hohe Reizfrequenzen mehr zur dynamischen Kennlinie tendiert. So findet man Receptorpotentiale mit gleichbleibender oder zunehmender Amplitude im Bereich niedriger Reizfrequenzen, Reizfrequenzen über 10 Hz dagegen führen zur Abnahme der Receptorpotentialamplitude. Bei hohen Reizfrequenzen kann es zur Summation der Potentiale kommen, die man andererseits bei niedrigen Reizfrequenzen nicht findet. Der Einfluß der Reizfrequenz auf das Receptorpotential führt zur gleichen Unterteilung, wenn die Phasenlage der Antwort ausgewertet wird. Das Receptorpotential erreicht bei Reizfrequenzen unter 10 Hz früher den höchsten Wert als der Reiz. Auf Reizfrequenzen über 10 Hz ist die Receptorantwort verzögert. Auch unter dem Gesichtspunkt der Linearität der Receptorpotentiale lassen sich zwei Bereiche unterscheiden. Niedrige Reizfrequenzen führen an den beiden Grenzen des Arbeitsbereichs zu nichtlinearen Receptorpotentialen. Diese Nichtlinearität in Abhängigkeit vom sensorischen Meßbereich ist im ersten Teil der Diskussion erörtert worden. Sinusreize über 4 Hz dagegen bewirken eine Verzerrung der Receptorpotentiale, die weitgehend von der Reizfrequenz abhängt (Abb. 10). Diese frequenzabhängige Nichtlinearität wird mit der Fourieranalyse der Receptorpotentiale untersucht und quantitativ ausgewertet (Abb. 11 und 12). Die Experimente zeigen aber auch, daß mit periodischen Reizen nicht das gesamte Übertragungsverhalten der Muskelspindel erfaßt werden kann. Der hochfrequente aperiodische Reiz am Beginn jeder Reizserie löst ebenso hochfrequente Depolarisationen des Receptorpotentials aus (Abb. 8). Die Untersuchung mit Sinusreizen muß daher durch Versuche mit aperiodischen Reizen (mechanisches Rauschen) ergänzt werden, um

alle Frequenzkomponenten zu erfassen, für die der Receptor empfindlich ist (Shepherd und Ottoson, 1965; Grüsser und Querfurth, 1974).

An Receptoren sind bis heute nur wenige Frequenzanalysen durchgeführt worden. Pinter (1966) beschrieb gleiche Amplitudenfrequenzgänge für die Receptorpotentiale von Photoreceptoren des Limulus. Diese Übereinstimmung muß verwundern, weil Muskelspindeln und Photoreceptoren völlig verschiedene Sinneszellen sind. Man kann aber vermuten, daß die Eigenschaften der sensorischen Membran, auf welche die unterschiedlichen Transduktionsprozesse einwirken, bei beiden Receptoren gleich sind. Diese Ansicht wird noch dadurch unterstützt, daß an Analogmodellen der sensorischen Membran die gleichen Receptorpotentiale gefunden wurden (Zerbst et al., 1965). An isolierten Muskelspindeln vom Frosch registrierten McReynold und Ottoson (1974) ebenfalls nichtlinear mit dem Reiz korrelierte Receptorpotentiale und die Summation der Potentiale bei höheren Reizfrequenzen. Die Amplitudenfrequenzgänge und Phasenbeziehungen der Receptorpotentiale weichen dagegen von den Ergebnissen in der vorliegenden Untersuchung ab: Die Receptorpotentialamplitude nimmt mit höheren Reizfrequenzen zu und die Phasenbeziehung der Antwort bleibt über den gesamten Frequenzbereich positiv. Diese Differenz in den Versuchsergebnissen am gleichen Präparat kann mit der unterschiedlichen Methode im Experiment und in der Auswertung erklärt werden. Die Autoren geben die Amplitude des Sinusreizes und der Vordehnung in abgeschätzten Einheiten an und können daher weder den Reiz noch die sensorische Antwort auf den sensorischen Meßbereich der Spindel beziehen. Ausgewertet wurde die Antwort auf den ersten Sinusreiz einer Reizfolge, so daß die Einschwingvorgänge das Receptorpotential zusätzlich beeinflussen. Berücksichtigt man aber diese methodischen Unterschiede, dann lassen sich die Daten durchaus vergleichen. Setzt man nämlich voraus, daß mit großen Sinusamplituden im oberen Arbeitsbereich gereizt wurde, und addiert dann den Betrag der überschießenden Antwort vor Adaptation zum stationären Zustand dazu, erhält man Amplitudenfrequenzgänge mit zunehmenden Werten bei höheren Reizfrequenzen. Die gleichen Argumente gelten auch für das unterschiedliche Phasenverhalten. Zu völlig anderen Ergebnissen kommen dagegen Coenen und Chaplain (1973). Sie finden linear mit dem Reiz korrelierte Receptorpotentiale, keine Summation bei höheren Reizfrequenzen, aber dafür bei den Muskelspindeln einen 'overstretch'. Diese Befunde sind in der Arbeit nicht mit Registrierungen belegt. Es ergeben sich noch zusätzliche Zweifel, wenn die Autoren behaupten, die Re-

ceptorpotentiale mit intracellulären Mikroelektroden aus dem afferenten Axon abzuleiten; in unmittelbarer Nähe der reizabhängig bewegten sensorischen Endigungen sind mit dieser Technik Artefakte unvermeidbar.

Die *Aktionspotentialfolgen* auf sinusförmige Reize wurden an verschiedenen Mechanoreceptoren ausführlich beschrieben. Das Hauptinteresse dieser Untersuchungen galt der Frage nach dem linearen Übertragungsverhalten von Receptoren. Am *isolierten* Dehnungsreceptor vom Krebs errechneten Borsellino et al. (1965) und Brown und Stein (1966) die Amplitude der Encoderantwort für jede Reizamplitude. Es ergaben sich Werte für 'sensitivity' oder 'gain' (in Imp./sec/mm Dehnung), die in Abhängigkeit von der Reizfrequenz ähnlich verlaufen, wie die mittlere Impulsrate bei isolierten Spindeln. Die Autoren finden sinusförmig modulierte Entladungsraten unter der Bedingung, daß die Reizfrequenz gering, die Reizamplitude klein und die Spontanaktivität hoch ist. Am selben Präparat kamen Terzuolo et al. (1968) zu gleichen Ergebnissen. Sie konnten durch Stromeinspeisung in das Soma des Neurons die Spontanrate zusätzlich erhöhen. Die eigenen Versuche bestätigen diese Befunde, schränken sie aber auch gleichzeitig auf einen engen Bereich im Übertragungsverhalten des Receptors ein: Eben nur kleine Reizamplituden und niedrige Reizfrequenzen lösen im oberen Meßbereich der Spindel linear mit dem Reiz korrelierte Impulsmuster aus (vgl. 5.23). Höhere Sinusreizfrequenzen, mit denen das phasische Verhalten des Receptors untersucht wird, bleiben in den Arbeiten unberücksichtigt; in diesem Frequenzbereich ist die Antwort immer nichtlinear. McReynold und Ottoson (1974) fanden an der isolierten Muskelspindel eine Zunahme der Entladungsrate, wenn die Reizfrequenz zunimmt. Dieses Verhalten des Encoders entspricht dem Amplitudenfrequenzgang, der in der gleichen Arbeit für die Receptorpotentiale beschrieben wurde. Damit gelten für die Interpretation der Daten die gleichen Argumente, die schon weiter oben angeführt wurden. Die Versuchsergebnisse von Kirkwood (1972) an der Froschmuskelspindel *in situ* stimmen mit denen am isolierten Präparat weitgehend überein. Jedoch fand der Autor bei hochfrequenten Sinusreizen, daß die reizabhängige Impulsrate abnimmt, auch wenn der Muskel vorgedehnt wird und große Reizamplituden verwendet werden. Die Differenz der experimentellen Daten ergibt sich aus der unterschiedlichen Definition des stationären Zustands, in dem gemessen wurde. Kirkwood läßt den Receptor bis zu 5 Minuten auf den dynamischen Reiz adaptieren, bevor er die sensorische Antwort registriert. In diesem Zeitraum aber hat sich bereits die post-

tetanische Hyperpolarisation herausgebildet und die Impulsaktivität ist in starkem Maß unterdrückt. Diese Abhängigkeit der Entladungsrate von der Reizzeit ist im Versuch der Abb. 22 für die Muskelspindel dargestellt. Am isolierten Präparat kann nämlich der eingeschwungene Zustand des Encoders auf den stationären Wert der Receptorpotentiale bezogen werden. Diese Definition erlaubt dann die Registrierung der sinusreizabhängigen stationären Impulsrate, bevor der Encoder infolge der hochfrequenten Entladungen in seiner Funktion eingeschränkt wird. Erst unter diesen Voraussetzungen kann die Empfindlichkeit der Muskelspindel für hochfrequente Reize (Vibrationsreize) nachgewiesen werden.

Die Muskelspindeln von Fröschen und Säugetieren unterscheiden sich in ihrem anatomischen Aufbau. Wie die Versuchsergebnisse aber zeigen, sind die Impulsmuster und das Übertragungsverhalten für niedrige und hohe Reizfrequenzen weitgehend identisch. Grüsser und Thiele (1968) und Eysel und Grüsser (1970) fanden an der Katzenmuskelspindel in situ dieselben gruppierten Entladungen und asymmetrischen Impulsmuster bei Reizfrequenzen von 1-150 Hz, wie sie für isolierte Froschspindeln in dieser Arbeit beschrieben werden. Matthews und Stein (1969) und Poppele und Bowman (1970) wiesen am gleichen Präparat dagegen einen linearen Verlauf der Entladungsrate nach. Aber auch in diesen Arbeiten wurden wieder einschränkende Voraussetzungen gemacht: Die Reizfrequenz muß niedrig sein, die Amplitude des Sinusreizes klein. Darüberhinaus wurde die Spontanrate erhöht durch Vordehnung des Muskels und das motorische γ-System blieb intakt. Die Experimente an der isolierten Froschmuskelspindel zeigen aber, daß dieses unterschiedliche Verhalten von einerseits linear mit dem Reiz korrelierten Entladungsmustern und andererseits stark nichtlinearen Antworten nicht widersprüchlich ist. Die beiden Ergebnisse sind nur unter verschiedenen Bedingungen abgeleitet worden: Einmal im oberen Meßbereich (mit Hilfe der Vordehnung und/oder motorischen Innervation) und mit niedrigen Reizfrequenzen, im anderen Fall an deefferentierten Spindeln im unteren und mittleren Arbeitsbereich und mit höheren Reizfrequenzen. Es besteht aber nach den Versuchen an der isolierten Muskelspindel kein Zweifel, daß beide Bedingungen erfüllt werden müssen, um das Übertragungsverhalten des Receptors zu beschreiben. Die aufgezeigten Übertragungseigenschaften gelten nicht nur für primäre Sinneszellen. In Ableitungen der Afferenzen vom Bogengangorgan der Goldfische fanden Hartmann und Klinke (1975), daß die Impulsmuster auf sinusförmige Bewegungen denen von primären Mechanoreceptoren gleichen.

In der Phasenlage der Impulsmuster zum Reiz bestehen zwischen isolierten und nichtisolierten Präparaten große Unterschiede. So erhöht sich bei den Katzenmuskelspindeln in situ der Phasenvorlauf mit zunehmender Reizfrequenz und erreicht bei 70 Hz einen Wert von ca. $+180^{o}$. Die Antworten der isolierten Spindel dagegen haben bei diesen hochfrequenten Reizen einen Phasenverzug, wie er auch bei anderen isolierten Receptoren gemessen wird. Die unterschiedlichen Phasenbeziehungen ergeben sich aus den verschiedenen Präparaten und man kann sie auf die reiztransformierenden Eigenschaften der extrafusalen Muskulatur zurückführen, wie Brown et al. (1967) an den Katzenmuskelspindeln in situ nachweisen konnten. Somit werden an nichtisolierten Präparaten sowohl die Übertragungseigenschaften der Spindelreceptoren als auch die Eigenschaften des Muskels, in dem die Receptoren liegen, gemessen. Das hat zur Folge, daß bei diesen Präparaten aus der Phasenlage der Antwort nicht mit Sicherheit entschieden werden kann, ob der Receptor auf die Geschwindigkeits- oder Beschleunigungskomponente des Reizes empfindlich ist (Grüsser u. Thiele, 1968; Henatsch, 1971). Daher kann aus den Impulsfolgen der Afferenz nicht unbedingt auf die einzelnen Receptoreigenschaften geschlossen werden; andererseits enthält dieses Signal alle die Informationen über die Muskelspindel und den dazugehörigen Gesamtmuskel, die zur Kontrolle der Motorik wichtig sind.

6.3 Interaktion von Receptorpotentialen und Aktionspotentialen

Die Dehnungsreize führen über einen noch unbekannten Transduktionsprozeß zu abgestuften Depolarisationen in den terminalen sensorischen Endigungen der Muskelspindel. Das Receptorpotential breitet sich elektrotonisch bis zum ersten Schnürring der Stammfaser aus. Hier werden fortgeleitete Aktionspotentiale ausgelöst, wenn das Receptorpotential die Membran über die kritische Schwelle hinaus depolarisiert. Die Impulsentstehung hängt damit vor allem von der Amplitude des Receptorpotentials ab. So folgt z.B. die mittlere Impulsrate bei den verschiedenen Reizfrequenzen dem Amplitudenfrequenzgang der Receptorpotentiale (vgl. Abb. 9 mit Abb. 20). Dennoch setzt der Encoder nicht einfach das Analogsignal in Impulsfolgen um, wie die nichtlinearen Impulsmuster bei den naherungsweise linearen Receptorpotentialen (Abb. 17) zeigen. Die Eigenschaften des Encoders wirken zusätzlich auf die Signalverarbeitung des Receptors ein. Daher sollen im folgenden zur Analyse der Impulsentstehung in der Muskelspindel Aspekte der Ionentheorie der Erregung herangezogen werden, die an isolierten Schnürringen mit der voltage-clamp-Methode untersucht wurden. Eben-

so werden die Membranpotentialänderungen nach einem Aktionspotential oder nach einer Serie von Impulsen und ihre Wirkung auf die Impulsmuster diskutiert. Dazu sind Befunde von isolierten Dehnungsreceptoren der Krebse angeführt.

Jede Depolarisation des Encoders durch das Receptorpotential inaktiviert das Na-Ionen-System dieser Membran. Bereits beim Ruhemembranpotential (-70 mV) ist ein Drittel der Na^+-Träger nicht mehr aktivierbar. Nach Depolarisation um 20 mV ist die Hälfte inaktiviert (Frankenhaeuser, 1959; Frankenhaeuser, 1963 b). Die Schwelle, an der es zum autogenerativen Na^+-Einstrom und damit zum Aktionspotential kommt, liegt bei einem Membranpotential von ca. -40 mV (Vallbo, 1964 b). Der Impulsauslösung durch das Receptorpotential werden daher enge Grenze gesetzt, in denen einerseits die Depolarisation die Schwelle zur Auslösung des Aktionspotentials erreichen muß, andererseits aber bei diesen Potentialwerten die Zahl der Na^+-Träger zum autogenerativen Einstrom schon erheblich abgenommen hat. Die Gefahr des Depolarisationsblocks und damit der Funktionsunfähigkeit des Receptors wird bei der Muskelspindel allerdings durch die mechanische Begrenzung des Arbeitsbereichs vermieden (vgl. Abschnitt 7.1). Dazu kommt ein zweiter Faktor, der von den Eigenschaften der Schnürringmembran abhängt und teilweise der Inaktivierung des Na^+-Systems entgegenwirkt. Nach jedem Impuls bildet sich nämlich ein Nachpotential aus, das im Hinblick auf das Membranpotential unmittelbar vor dem Impuls die Schnürringmembran für eine kurze Zeit hyperpolarisiert (z.B. in Abb. 13 und 17). Das Umkehrpotential, an dem diese Nachhyperpolarisation in eine Nachdepolarisation übergeht, entspricht dem Ruhemembranpotential (Eyzaquirre u. Kuffler, 1955 b; Meves, 1960 a). Die Versuche mit der Spannungsklammer (Hodgkin u. Huxley, 1952; Frankenhaeuser, 1963 a) wiesen nach, daß die Nachhyperpolarisation durch die verzögerte Gleichrichtung des K^+-Systems verursacht wird und wie diese bei Depolarisation zunimmt. So beträgt die Amplitude des Nachpotentials schließlich 20 mV bei einem Membranpotential von -40 mV und repolarisiert damit die Membran vorübergehend wieder auf einen Wert von -60 mV. Das Nachpotential dauert ca. 10 msec (gemessen bei 20^o C), so daß in dieser Zeit das Na^+-System wieder aktivieren kann. Eine Summation der Nachpotentiale und damit eine DC-Verschiebung tritt erst bei Frequenzen über 150/sec auf (Meves, 1960 b); diese Impulsraten wurden in den vorliegenden Versuchen nicht erreicht.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (Eyzaquirre u. Kuffler, 1955 b; Nakajima u. Takahashi, 1966) setzen die postexcitatorischen Nachpotentiale nie das Membranpotential des sensorischen Neurons auf den Ruhewert zurück ('reset'). Das ist in allen Registrierungen, in denen Aktionspotentiale und Receptorpotentiale zusammen abgeleitet werden, deutlich zu erkennen. Dieser Befund weist darauf hin, daß die Aktivität des Encoders nur in geringem Maße auf den Generatorprozeß zurückwirkt. Zur Zeit der Impulsaktivität des Schnürrings bleibt daher der größere Teil der sensorischen Endigungen und auch der Schnürring selbst durch das Receptorpotential weiterhin depolarisiert. Die Folge ist, daß die Inaktivierung des Na^+-Systems fortbesteht und damit die Schwelle für jedes folgende Aktionspotential angehoben wird. In diesem Sinne lassen sich die nichtlinearen Entladungsmuster deuten, die entstehen, wenn die Impulsaktivität bei größter Depolarisation im Reizmaximum abbricht (wie in Abb. 16 und 17). Dazu wurde von Grüsser u. Thiele (1968) und von Eysel u. Grüsser (1970) die Theorie der 'Restschwellensummation' entwickelt.

Aus Versuchen an Gesamtnerven wie auch an Einzelfaserpräparaten ist bekannt, daß Reize mit stetig ansteigenden Strömen nur dann ein Aktionspotential auslösen, wenn die Anstiegssteilheit des Reizstroms einen Minimalgradienten ('critical slope' in Rheobasen/sec) überschreitet. Falls ein Aktionspotential ausgelöst wird, entsteht es umso später, je flacher der Reizanstieg ist (Vallbo, 1964 b; Frankenhaeuser u. Vallbo, 1965). Das gilt auch für die Impulsauslösung durch Receptorpotentiale, die bei den verschiedenen Reizfrequenzen den Encoder mit hoher oder niedriger Anstiegssteilheit depolarisieren. Wenn auch ein 'Einschleicheffekt' bei sehr niedrigen Reizfrequenzen nicht deutlich ausgeprägt ist und wohl nur mit subtilen statistischen Methoden nachgewiesen werden kann, so ist die Wirkung höherer Reizfrequenzen evident. Die dann auftretende Nichtlinearität der Receptorpotentiale bewirkt eine erhöhte Anstiegssteilheit der Depolarisation (Abb. 10). Am Encoder werden dann Impulsfolgen mit regelmäßigen Intervallen (Abb. 21 und 24) und mit fester Kopplung zur Reizfrequenz (Abb. 25 und 26) ausgelöst. Die Tatsache, daß die Anstiegssteilheit des Receptorpotentials einen wesentlichen Beitrag zur Impulsentstehung leistet, ist auch an den unterschiedlichen Phasenlagen von Receptorpotentialen und Aktionspotentialen zu erkennen. Der Phasenverzug der Aktionspotentiale ist bei Reizfrequenzen über 10 Hz geringer als für die Maxima der Receptorpotentiale (Abb. 9, 20 und 27); das Aktionspotential wird also vor allem in der anstei-

genden Flanke der Depolarisation ausgelöst.

Schließlich können aus der Membranphysiologie des isolierten Schnürrings die Ergebnisse der Unterschungen an sensorischen und motorischen Nervenfasern herangezogen werden. Bei sensiblen Fasern lösen Reizströme mit einem geringeren 'critical slope' das Aktionspotential aus, als bei motorischen Nerven (Vallbo, 1964 a; Bergmann u. Stämpfli, 1966). Das Aktionspotential sensorischer Fasern ist kürzer als das von motorischen Nerven und die Repolarisationsphase wird durch Tetraäthylammonium (TEA) bei sensiblen Fasern nur unwesentlich verlängert, während sie bei motorischen Nerven erheblich verzögert wird (Bretag u. Stämpfli, 1975). Die Unterschiede sind besonders deutlich an spontanaktiven Schnürringen: Sensorische Fasern entladen für längere Zeit und mit höherer Impulsrate als motorische Nerven (Bergmann et al., 1968). Aber auch an sensorischen Nervenfasern fand Nakajima (1964) unterschiedliches Verhalten der Neurone bei phasischen und phasisch-tonischen Dehnungsreceptoren (vgl. Abschnitt 1.1). Es gibt demnach noch Eigenschaften der Nervenfaser bzw. des Encoders, die zusätzlich zu den genannten Faktoren die Receptorantwort beeinflussen. Es kann daraus die Hypothese abgeleitet werden, daß auch bei den Muskelspindeln der Säugetiere das Verhalten von primären und sekundären Endigungen eher auf die unterschiedlichen Eigenschaften der Afferenzen zurückzuführen ist, als auf verschiedene Transduktionsprozesse. Diese Ansicht wird durch die neuen Befunde von Hunt u. Ottoson (1975) an isolierten Muskelspindeln der Katze unterstützt.

Die Depolarisation und Repolarisation der Encodermembran während eines Aktionspotentials ist ein kurzdauernder Prozeß von nur wenigen Millisekunden. Die Nachwirkungen hoher Entladungsraten dagegen dauern länger und beeinflussen die Impulsfolgen bei periodischen Reizen nachhaltig. So zeigen die Versuche in Abb. 28 und 29, daß sich nach hochfrequenten Reizserien eine langdauernde Hyperpolarisation ausbildet. In Versuchen an Streckreceptoren von Krebsen konnte nachgewiesen werden, daß diese posttetanische Hyperpolarisation durch einen aktiven Austausch von Ionen verursacht wird (Nakajima u. Takahashi, 1966; Sokolove u. Cooke, 1971). Die während der Erregung eingeströmten Na-Ionen werden gegen die ausgeströmten K-Ionen ausgetauscht. Da mehr Na^+ aus der Zelle transportiert als K^+ aufgenommen wird, ist dieser 'Pumpvorgang' elektrogen und führt zur Hyperpolarisation der Membran. Die Amplitude und Dauer der posttetanischen

Hyperpolarisation nimmt zu, wenn die Zahl der vorangegangenen Aktionspotentiale zugenommen hat (Abb. 18 und 28). Der Transportvorgang ist selektiv für Na- und K-Ionen: Wird Na^+ im Extracellulärraum durch Li^+ ersetzt, kommt es nicht zum Ionenaustausch und die posttetanische Hyperpolarisation fehlt (Nakajima u. Takahashi, 1966; Alekseyev u. Makarov, 1969; Sokolove u. Cooke, 1971). Wieweit die elektrogene Na^+-Pumpe das Übertragungsverhalten der Muskelspindel beeinflußt, soll im folgenden an einigen Beispielen gezeigt werden.

Im Experiment von Abb. 18 ist der Receptor vorgedehnt worden, so daß reizunabhängige Spontanaktivität registriert werden kann. Dann werden überschwellige Sinusreize mit unterschiedlichen Frequenzen für jeweils 10 Sekunden gegeben. In diesem Zeitraum nimmt daher die Zahl der Impulse zu, wenn die Reizfrequenz erhöht wird. Wie die Registrierungen zeigen, wird die Spontanaktivität nach den Reizserien unterdrückt. Dabei ist das Intervall zwischen dem letzten reizabhängigen Impuls und dem ersten spontanen Aktionspotential um so länger, je höher die vorausgegangene sinusreizabhängige Impulsrate war. Diese posttetanische Depression erhält man auch, wenn ein spontanaktiver Receptor mit antidromen Impulsen gereizt wird. Am isolierten Präparat des Dehnungsreceptors vom Krebs konnten Nakajima u. Takahashi (1966) und Sokolove u. Cooke (1971) direkt nachweisen, daß die Depression nach einer Reizserie von der posttetanischen Hyperpolarisation verursacht wird. Sie fanden, daß die Dauer der Depression proportional zur Zahl der antidromen Reize und zur Länge der Reizserie ist und von der Amplitude und Abklingzeit der Hyperpolarisation abhängt. An nichtisolierten Präparaten kann zwar nicht die posttetanische Hyperpolarisation direkt gemessen werden, es kann aber aus der Dauer des Intervalls nach der antidromen Reizserie auf die Aktivität der Na^+-Pumpe geschlossen werden. Untersuchungen zur posttetanischen Depression führten Paintal (1959) und Grüsser et al. (1973) an Muskelspindelafferenzen der Katze durch. Bei diesem Präparat besteht ebenfalls eine lineare Beziehung zwischen der Länge des ersten Intervalls nach einer antidromen Reizserie und der Dauer dieser Reizserie bzw. der Zahl der Reize (Höhne, 1975).

Die posttetanische Hyperpolarisation wirkt nicht nur auf die Spontanaktivität nach Reizserien, sondern ebenso auf die reizabhängigen Impulsmuster. Das kann in der unteren Registrierung von Abb. 17 gezeigt werden. Nach der maximalen Vordehnung durch den Rampenreiz löst die positive Halbwelle des Sinusreizes

hohe Impulsraten aus. Die Folge dieser Impulsaktivität ist, daß die Amplitude der Repolarisation auf die negative Halbwelle kontinuierlich mit der Reizdauer zunimmt, so daß in dieser Zeit keine Impulse ausgelöst werden. Auf diese Weise wird die rhythmische Aktivität des Neurons verstärkt. Ein weiteres Beispiel sind die Intervallhistogramme in Abb. 26 bei der Reizfrequenz 0,1 Hz. Hier unterdrück die hohe Impulsrate bei Dehnung die Aktivität während der Entdehnung. Das nichtlineare Impulsmuster ändert sich auch dann nicht, wenn die Spontanrate bei weiterer Vordehnung erhöht wird. Die beiden Beispiele zeigen, daß die rhythmische Aktivität des Receptors durch die Tätigkeit der Na^+-Pumpe noch verstärkt wird.

Die reizunabhängigen gruppierten Entladungen entstehen gleichfalls durch die posttetanische Hyperpolarisation. Wie bereits weiter oben ausgeführt wurde (Abschnitt 5.3), finden wir dieses Entladungsmuster, wenn durch Summation der Receptorpotentiale die Membran depolarisiert wird, die dadurch ausgelöste Impulsaktivität die Membran dann aber wieder hyperpolarisiert. Sind diese gegensätzlichen Einwirkungen gleich groß, können die Entladungsgruppen für längere Zeit registriert werden (Abb. 21 ist eine Ableitung im stationären Zustand). Oberwiegt dagegen die Hyperpolarisation, werden die reizunabhängigen Entladungsgruppen nur im Obergang von einem stationären Zustand mit hoher Impulsrate zu einer stationären Antwort mit geringer Aktivität beobachtet (Abb. 22). Die posttetanische Hyperpolarisation begrenzt damit die Zeit, in der Vibrationsreize hohe Impulsraten auslösen können. Will man dennoch die Übertragungseigenschaften der Muskelspindel für hochfrequente Reize messen, dann muß die sensorische Antwort nach dem Einschwingen auf den Reiz aber noch vor der posttetanischen Depression registriert werden (vgl. auch die Diskussion der Ergebnisse von Kirkwood in Abschnitt 6.2).

Die vergleichende Gegenüberstellung der Daten von Mechanoreceptoren verschiedener Tiere macht deutlich, daß die Eigenschaften der Schnürringmembran sowohl über den Mechanismus der Impulsentstehung als auch mit der Begrenzung der Impulsfolgen durch die posttetanische Hyperpolarisation das Impulsmuster der Spindel beeinflussen. Dabei fällt auf, daß sowohl die Schwellenerhöhung bei repetitiven Entladungen als auch die Aktivität der Na^+-Pumpe nach den Impulsen, die Aktivität des Receptors in kurzdauernden 'bursts' erleichtert. Dieses Entladungsmuster wird noch durch die nichtlinearen Receptorpotentiale unterstützt.

Es kann daher nicht erstaunen, daß die sensorische Antwort der Muskelspindel zum überwiegenden Teil in gruppierten Entladungen besteht und kontinuierlich sich verändernde Impulsintervalle sehr selten registriert werden. Die Eigenschaften der Schnürringmembran tragen daher eine weitere Komponente zum nichtlinearen Übertragungsverhalten der Muskelspindel bei (vgl. auch den folgenden Abschnitt 6.4). Außerdem schränkt die elektrogene Na^+-Pumpe die neuronale Aktivität bei supramaximalen Reizen ein; sie wirkt damit in gleicher Weise wie die mechanische Begrenzung des Arbeitsbereiches (vgl. 6.1). Beide Mechanismen passen den Receptor optimal an einen weiten Bereich von Reizintensitäten an: Die Spindel ist sehr empfindlich für kleine Reizamplituden, kann aber ebensogut auch große Dehnungsreize übertragen, ohne durch den Depolarisationsblock gehemmt zu werden. Das vielfältige Zusammenspiel von Receptorpotential und Encoderaktivität führt aber auch dazu, daß nicht von der afferenten Entladungsrate auf den Transduktionsvorgang geschlossen werden kann. Selbst das isolierte Receptorpotential hängt vor allem von den ionalen Prozessen an der Membran der sensorischen Endigungen ab und kann daher nur wenig Aufschluß über die Umwandlung des mechanischen Reizes in das elektrische Signal geben. So wird wohl erst die zusätzliche Messung der mechanischen Spannung der intrafusalen Muskelfasern eine sichere Aussage über den Transduktionsvorgang erlauben.

6.4 Systemtheorie

Im Eingangskapitel (1.2) wurde bereits die Bedingung genannt, nach der die Signalübertragung durch ein System linear ist: Das Superpositionsgesetz muß gelten. Ist das Linearitätskriterium erfüllt, erhält man auf einen Sinusreiz als Eingangssignal wieder eine Sinusfunktion am Ausgang des Systems. Die Voraussetzung der linearen Systemtheorie soll im folgenden für die beiden Ausgangsignale - Receptorpotential und Impulsfolgen - überprüft werden.

Die isolierten *Receptorpotentiale* sind nichtlinear i) in Abhängigkeit vom sensorischen Meßbereich der Spindel und ii) in Abhängigkeit von der Reizfrequenz. An der unteren Grenze und an der Sättigungsgrenze des Arbeitsbereichs wird jeweils nur eine Halbwelle der Reizfunktion übertragen. Im mittleren Meßbereich dagegen erhält man linear mit dem Reiz korrelierte Receptorpotentiale, wenn die Amplitude des Reizes klein und die Frequenz niedrig ist. Sinusreize über 4 Hz führen immer zu nichtlinearen Antworten, weil Oberwellen das Ausgangssignal verzerren. Diese Nichtlinearität ist weitgehend unabhängig vom Arbeitsbereich und von der Reizamplitude. Die Nichtlinearität nimmt mit der Frequenz zu;

bei 90 Hz ist der Anteil der Oberwellen am Ausgangspektrum ca. 50 %. Der lineare Bereich ist damit sehr klein gegenüber dem gesamten Meßbereich, so daß mit der linearen Systemtheorie schwerlich das Obertragungsverhalten der Receptorpotentiale beschrieben werden kann.

Prüft man die *Aktionspotentialfolgen* auf die Linearitätsbedingung, stellt sich das Problem, welche Ausgangsfunktion ausgewertet werden soll (vgl. 1.2). Je nachdem, ob die mittlere Impulsrate in Abhängigkeit von der Reizfrequenz aufgetragen wird oder der Verlauf der Impulsdichteverteilung mit dem Eingangsreiz korreliert wird, erhält man völlig verschiedene Ergebnisse, wie anhand der publizierten Arbeiten zu diesem Thema gezeigt werden kann. Wertet man den Verlauf der Impulsdichteverteilung in den PST-Histogrammen aus, wird die Linearitätsbedingung nicht erfüllt. Der Receptor antwortet auf Sinusreize bevorzugt mit gruppierten Entladungen, so daß der Verlauf der PST-Histogramme nicht einer Sinusfunktion entspricht. Auf dieses grundsätzliche Problem der Entladungsgruppen ('bursting') in der Antwort von Sinneszellen haben bereits Pringle u. Wilson (1952) in der ersten Publikation, die sich mit der systemtheoretischen Beschreibung von Mechanoreceptoren beschäftigte, hingewiesen. In der eigenen Arbeit wird gezeigt, daß die rhythmischen Entladungen auf den nichtlinearen Verlauf der Receptorpotentiale und auf die Eigenschaften der Encodermembran zurückgeführt werden können (vgl. Abschnitt 6.3).

Systemtheoretische Oberlegungen zum Obertragungsverhalten von Receptoren haben daher immer die gruppierten Entladungen bzw. die Pausen in den Impulsfolgen bei periodischen Sinusreizen zu berücksichtigen. Darauf wiesen Grüsser u. Thiele (1968) und Eysel u. Grüsser (1970) hin, die in quantitativen Untersuchungen an der Säugetiermuskelspindel die Impulsmuster der sensorischen Afferenz auswerteten. Sie fanden bei Reizfrequenzen über 1 Hz nichtlinear mit dem Reiz korrelierte Impulsmuster und kamen zu dem Schluß, daß die Muskelspindel nicht mit der linearen Systemtheorie beschrieben werden kann. Chapman u. Smith (1963) behalfen sich in ihrer Beschreibung des linearen Übertragungsverhaltens von Mechanoreceptoren der Schabe, indem sie mit negativen Impulsraten rechneten, wenn in den Pausen keine Impulsaktivität registriert werden konnte. Schließlich zeigten Spekreijse u. Oosting (1970) in Experimenten an Ganglienzellen der Karpfennetzhaut, daß die Antwort auf höhere Reizfrequenzen linearisiert werden kann, wenn zwei Sinussignale addiert werden. Auf diese Weise bewirkt dann die

zusätzliche Depolarisation durch den ersten langsamen Sinusreiz, daß der zweite hochfrequente Sinusreiz mit der positiven und negativen Halbwelle in der momentanen Impulsrate übertragen wird. An isolierten Muskelspindeln kann dieser Effekt nicht bestätigt werden. Die Überlagerung von zwei Sinusreizen verstärkt vielmehr die Nichtlinearität der Antwort, wie der Versuch in Abb. 29 zeigt. Es kann daher vermutet werden, daß der Linearisierungseffekt bei Ganglienzellen der Karpfennetzhaut auf die Eigenschaften des retinalen Netzwerkes zurückzuführen ist und nicht für das einzelne sensorische Neuron gilt.

Trägt man dagegen die mittlere Impulsrate (in Imp/sec) in Abhängigkeit von der Reizfrequenz auf, ergeben sich Kurvenverläufe, die das Superpositionsprinzip zu bestätigen scheinen. So nimmt in Abb. 20 bei Reizfrequenzen unter 5 Hz die mittlere Impulsrate zu, wenn die Reizamplitude durch Vordehnung der Spindel erhöht wird. Zum gleichen Resultat führen die Auswertungen von 'sensitivity' bzw. 'gain' (in Impu/sec/mm Reizamplitude), die in den Arbeiten von Matthews u. Stein (1969) und Poppele u. Bowman (1970) angewendet werden. Daher meinen die Autoren, daß die Muskelspindel ein lineares System ist und tragen 'gain' in Abhängigkeit von der Reizfrequenz (0,5 Hz - 150 Hz) als Bode-Diagramm auf. Die Impulsmuster, die eine solche Darstellung rechtfertigen, werden jedoch nur für Reizfrequenzen unter 1 Hz abgebildet. Wie weiter unten ausgeführt wird, ist bei niedrigen Reizfrequenzen unter bestimmten Bedingungen tatsächlich lineares Verhalten der Impulsdichteverteilung zu erwarten; sie können aber nicht als Beispiel für den gesamten Obertragungsbereich des Receptors angeführt werden.

Man kann die Reizbedingungen im Experiment so wählen, daß die Entladungsrate linear mit dem Reiz korreliert. So zeigen die Intervallhistogramme in Abb. 23, daß bei niedrigen Reizfrequenzen, kleiner Sinusamplitude und hoher Vordehnung der Verlauf der Impulsdichteverteilung sinusförmig ist. Dieser Effekt hängt von einer hohen Spontanaktivität ab und wird deshalb nur an der oberen Grenze des Arbeitsbereichs gemessen. Hohe Spontanaktivität bzw. 'carrier frequency' kann auf verschiedene Weise ausgelöst werden. Borsellino et al. (1965) und Brown u. Stein (1966) dehnten den Streckreceptor des Krebses bis zu einer hohen und regelmäßigen Spontanrate und gaben dann die Sinusreize. Unter diesen Bedingungen erhielten sie lineare Impulsmuster, weil auch während der negativen Halbwelle des Sinusreizes die Impulsaktivität nicht abbricht. Terzuolo et

al. (1963) erhöhten im gleichen Präparat die Spontanrate, indem sie mit intrazellulärer Stromeinspeisung die Receptormembran depolarisierten. An der Froschmuskelspindel in situ fanden Houk et al. (1962) linear korrelierte afferente Summenaktivität bei zusätzlicher Dehnung des Muskels. Gleiche Ergebnisse beschrieben Davey u. Roberts (1958) in einer Kurzmitteilung. Bei Säugetiermuskelspindeln fanden Dabbert u. Grüsser (1968) sinusförmige Modulation der momentanen Impulsrate, wenn die Vordehnung hoch, die Sinusamplitude klein und die Reizfrequenz niedrig ist. Die Autoren wiesen aber darauf hin, daß die sinusförmigen Momentanraten nur bei hoher Spontanaktivität zu messen sind; und Matthews u. Stein (1969) erhielten lineare Obertragungseigenschaften nach maximaler Dehnung des Muskels und zusätzlicher γ-Innveration, die ebenfalls die Spontanrate erhöht.

Wählt man zur Systemanalyse als Eingangsparameter die Reizfrequenz und als Ausgangssignal die mittlere Impulsrate, kann unter besonderen Bedingungen eine lineare Beziehung nachgewiesen werden. So zeigt der Versuch in Abb. 27, daß bei großen Reizamplituden und Frequenzen über 10 Hz jede Sinusschwingung mit einem Aktionspotential beantwortet wird. Daraus ergibt sich eine lineare Umsetzung der Reizfrequenz auf die mittlere Impulsrate. Für niedrige Reizfrequenzen dagegen gilt diese Beziehung nicht.

Die aus der Literatur zusammengetragenen Befunde und auch die eigenen Versuchsergebnisse sprechen dafür, daß die Muskelspindel nur unter besonderen Bedingungen Sinusreize linear überträgt. Diese Voraussetzungen seien noch einmal kurz zusammengefaßt: Reizfrequenzen unter 3 Hz, kleine Sinusamplituden, Messung im oberen Arbeitsbereich. Gerade im oberen Meßbereich aber sind die Receptorpotentiale nicht linear und das Superpositionsprinzip gilt nicht (Abb. 6, 7 und 9). Es kann die Vorstellung einer linearen Signalübertragung, die von den Versuchen mit statischen Reizen entwickelt wurde (vgl. Abschnitt 3.1), mit dynamischen Reizen nicht bestätigt werden. Die Frequenzanalyse mit Sinusreizen zeigt nämlich, daß ein lineares Modell soweit eingeschränkt ist, daß es wichtige Übertragungseigenschaften der Froschmuskelspindel nicht erfaßt.

7.0 Zusammenfassung

1. In der vorliegenden Arbeit wurde die Signalübertragung von isolierten Muskelspindeln des Frosches untersucht. Die Receptorpotentiale und Impulsmuster des afferenten Nerven wurden mit extrazellulären Elektroden registriert. Die einzelnen Komponenten der sensorischen Übertragung konnten mit dieser Methode getrennt dargestellt und analysiert werden. Dynamische Reize waren sinusförmige Längenänderungen der intrafusalen Muskulatur. Die Reizamplituden betrugen 15-100 µm und die Reizfrequenz variierte zwischen 0,1 und 100 Hz. Zusätzlich konnten statische Reize gegeben werden, indem die Vordehnung der Muskelspindel verstellt wurde.

2. Sowohl mit Hilfe der Receptorpotentialantworten auf langsame Sinusreize als auch mit der statischen Entladungsrate nach Dehnungssprüngen konnte der sensorische Meßbereich des Receptors dargestellt werden. Die statische Impulsrate variierte bei Änderung der Reizintensität innerhalb eines Bereichs von 300 µm. Mit den dynamischen und statischen Reizen wurde der gesamte Arbeitsbereich des Neurons untersucht und die sensorische Antwort für jeden Abschnitt des Meßbereichs getrennt analysiert.

3. Die Amplitude der Receptorpotentiale und ihre Phasenlage zum Reiz wurde ausgewertet. Der Grad der Nichtlinearität der Antwort wurde mit der Fourieranalyse bestimmt. Bei niedrigen und mittleren Reizfrequenzen blieb die Amplitude der Receptorpotentiale konstant. Auf höhere Reizfrequenzen nahm dann die Amplitude der Antwort wieder ab. Die Reaktion hatte bei Sinusfrequenzen bis 10 Hz einen voreilenden Phasenwinkel, höhere Reizfrequenzen führten zu einer Verzögerung der Antwort. Die Receptorpotentiale zeigten zwei Formen von Nichtlinearitäten. Die erste Art bestand in einer unvollständigen Übertragung des Sinusreizes an den beiden Grenzen des Arbeitsbereichs. Diese Nichtlinearität wurde auf die mechanischen Eigenschaften der intrafusalen Muskulatur zurückgeführt. Die zweite Nichtlinearität war abhängig von der Reizfrequenz: Mit zunehmender Frequenz nahmen Zahl und Betrag der Oberwellen in der Antwort zu. Diese Nichtlinearität wird vermutlich durch die Eigenschaften der sensorischen Membran verursacht. Die Empfindlichkeit der Muskelspindel für Vibrationsreize konnte auf die Summation der Receptorpotentiale bei höheren Reizfrequenzen zurückgeführt werden.

4. Als Ausgangsgröße des 'Encoders' wurde die mittlere Impulsrate bei statischer und dynamischer Reizung gemessen. Die Impulsfrequenz und die Regelmäßigkeit der Intervalle nahm bei Dehnung des Receptors zu. Sie erreichte an der oberen Grenze des Arbeitsbereichs den höchsten Wert und änderte sich nicht mehr, wenn die Spindel weiter gedehnt wurde. Der Verlauf der mittleren Impulsrate bei Variation der Reizfrequenz entsprach dem Amplitudenfrequenzgang der Receptorpotentiale: Im niedrigen und mittleren Frequenzbereich (bis 10 Hz) blieb die Rate gleich und nahm bei höheren Reizfrequenzen wieder ab. Hochfrequente Reize wurden nur dann mit fortgeleiteten Impulsen beantwortet, wenn die Receptorpotentiale summierten. Das war bei kleinen Sinusamplituden nur im oberen Arbeitsbereich der Fall; große Sinusamplituden wurden dagegen im gesamten Arbeitsbereich übertragen. Die Impulsmuster wurden anhand der Intervall-Histogramme untersucht und der Verlauf der **Impulsdichteverteilung** mit dem Sinusreiz verglichen (Form, Amplitude, Phase). Die Entladungen gruppierten sich im Rhythmus der Reizfrequenz und waren damit nichtlinear mit dem Reiz korreliert. Ein sinusförmiger Verlauf der **Impulsdichteverteilung** wurde allein an der oberen Grenze des Arbeitsbereichs, bei niedrigen Reizfrequenzen und kleinen Sinusamplituden gefunden. Die Amplitude der sinusreizabhängigen Antwort nahm mit der Dehnung der Spindel zu. Die Phasenlage der maximalen Entladungsrate zum Sinusreiz entsprach bei niedrigen Reizfrequenzen dem Phasenwinkel der Receptorpotentiale. Bei mittleren und hohen Reizfrequenzen dagegen erreichte die Phasenverzögerung der Antwort nicht so hohe Werte, wie sie für die Receptorpotentiale gemessen wurden.

5. Die Umsetzung der Receptorpotentiale in die Impulsmuster wurde untersucht. Es hing von der Amplitude der Receptorpotentiale ab, ob ein fortgeleitetes Aktionspotential ausgelöst wurde. Die Impulsmuster wurden durch den zeitlichen Verlauf der Receptorpotentiale bestimmt. Der nichtlineare Verlauf der Receptorpotentiale führte dabei zu gruppierten Entladungen mit fester Phasenkopplung. Die Impulsauslösung bei den verschiedenen Receptorpotentialverläufen wurde unter dem Gesichtspunkt der Ionentheorie der Erregung diskutiert. Hochfrequente Entladungen führten zur posttetanischen Hyperpolarisation, deren Wirkung auf die Signalverarbeitung des Receptors untersucht wurde.

6. Die Signalübertragung der Muskelspindel wurde nach den Kriterien der linearen Systemtheorie geprüft. Es wurde gefunden, daß linear mit dem Reiz korrelierte Receptorpotentiale und Impulswahrscheinlichkeiten nur unter sehr eingeschränkten Bedingungen registriert werden können. Ein lineares Modell ist daher soweit begrenzt, daß es wichtige Übertragungseigenschaften der Muskelspindel nicht beschreibt.

8.0 Literaturverzeichnis

ADRIAN, E.D. und Y. ZOTTERMANN
The impulses produced by sensory nerve endings. Part 2: The response of a single end organ.
J. Physiol. (Lond.) 61, 151-171 (1926)

ADRIAN, R.H.
The effect of internal and external potassium concentration on the membrane potential of the frog muscle.
J. Physiol. (Lond.) 133, 631-658 (1956)

ALBUQUERQUE, E.X., S. H. CHUNG und D. OTTOSON
The action of tetrodotoxin on the frog's isolated muscle spindle.
Acta physiol. scand. 75, 301-312 (1969)

ALEKSEYEV, N.P. und P.O. MAKAROV
Hyperpolarization phase of the receptor-potential of the isolated muscle spindle of the frog.
Biophysics 14, 706-713 (1969)

ALKON, D.L. und A. BAK
Hair cell generator potential.
J. gen. Physiol. 61, 619-637 (1973)

BARKER, D. und M. COPE
Tandem muscle spindles in the frog.
J. Anat. 96, 49-56 (1962)

BERGMANN, C. und R. STÄMPFLI
Différence de perméabilité des fibres nerveuses myélinisées sensorielles et motrices à l'ion potassium.
Helv. Physiol. Acta 24, 247-258 (1966)

BERGMANN, C., W. NONNER und R. STÄMPFLI
Sustained spontaneous activity of Ranvier nodes induced by the combined actions of TEA and lack of calcium.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 302, 24-37 (1968)

BORSELLINO, A., R.E. POPPELE und C.A. TERZUOLO
Transfer function of the slowly adapting stretch receptor organ of crustacea.
Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol. 30, 581-586 (1965)

BRETAG, A.H. und R. STÄMPFLI
Differences in action potentials and accommodation of sensory and motor myelinated nerve fibres as computed on the basis of voltage clamp data.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 354, 257-271 (1975)

BROWN, M.C. und R.B. STEIN
Quantitative studies on the slowly adapting stretch receptor of the crayfish.
Kybernetik 3, 175-185 (1966)

BROWN, M.C., I. ENGBERG und P.B.C. MATTHEWS
The relative sensitivity to vibration of the muscle receptors of the cat.
J. Physiol. (Lond.) 192, 773-800 (1967)

BULLER, A.J., J.G. NICHOLLS und G. STRÖM
Spontaneous fluctuations of excitability in the muscle spindle of the frog.
J. Physiol. (Lond.) 122, 409-418 (1953)

CHAPMAN, K.M. und R.S. SMITH
A linear transfer function underlying impulse frequency modulation in a cockroach mechanoreceptor.
Nature 197, 699-700 (1963)

CIPOLLONE, L.T.
Ricerche sull'anatomia normale e patologica delle terminazioni nervose nei muscoli striati.
Suppl. Ann. Med. Nav. 3, 222-282 (1897)

COENEN, R. und R.A. CHAPLAIN
System analysis of biological receptors. II. The transfer characteristics of the frog muscle spindle.
Kybernetik 13, 183-193 (1973)

CUERVO, L.A. und W.J. ADELMAN
Equilibrium and kinetic properties of the interaction between tetrodotoxin and the excitable membrane of the squid giant axon.
J. gen. Physiol. 55, 309-335 (1970)

DABBERT, H. und O.-J. GROSSER
Reaktionen primärer und sekundärer Muskelspindelafferenzen auf sinusförmige mechanische Reizung. II. Änderung der statischen Vordehnung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 304, 258-270 (1968)

DAVEY, M.R. und T.D.M. ROBERTS
A transfer function relating deformation to impulse frequency for a muscle spindle in the frog's toe.
J. Physiol. (Lond.) 144, 16P (1958)

DETWILER, P.B. und M.G.F. FUORTES
Responses of hair cells in statocyst of Hermissenda.
J. Physiol. (Lond.) 251, 107-129 (1975)

DIAMOND, J., J.A.B. GRAY und D.R. INMAN
The relation between receptor potential and the concentration of sodium ions.
J. Physiol. (Lond.) 142, 382-394 (1958)

DODGE, F.A. und B. FRANKENHAEUSER
Membrane currents in isolated frog nerve fibre under voltage clamp conditions.
J. Physiol. (Lond.) 143, 76-90 (1958)

EDWARDS, C., C.A. TERZUOLO und Y. WASHIZU
The effect of changes in the ionic environment upon an isolated crustacean sensory neuron.
J. Neurophysiol. 26, 948-957 (1963)

EKLUND, G. und K.-E. HAGBARTH
Normal variability of tonic vibration reflexes in man.
Exp. Neurol. 16, 80-92 (1966)

EYSEL, U.
Statistische Analyse und Computersimulation der Impulsmuster primärer und sekundärer Muskelspindelafferenzen unter statischen und dynamischen Bedingungen
Med. Diss. Berlin (1971)

EYSEL, U.Th. und O.-J. GROSSER
The impulse pattern of muscle spindle afferents. A statistical analysis of the response to static and sinusoidal stimulation.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 315, 1-26 (1970)

EYZAQUIRRE, C. und S.W. KUFFLER
Process of excitation in the dendrites and in the soma of single isolated sensory nerve cells of the lobster and crayfish.
J. gen. Physiol. 39, 87-119 (1955 a)

EYZAQUIRRE, C. und S.W. KUFFLER
Further study of soma, dendrite, and axon excitation in single neurons.
J. gen. Physiol. 39, 121-153 (1955 b)

FLOREY, E. und E. FLOREY
Microanatomy of the abdominal stretch receptors of the crayfish (Astacus fluviatilis L.).
J. gen. Physiol. 39, 69-85 (1955)

FRANKENHAEUSER, B.
Steady state inactivation of the sodium permeability in myelinated nerve fibres of Xenopus laevis.
J. Physiol. (Lond.) 148, 671-676 (1959)

FRANKENHAEUSER, B.
A quantitative description of potassium currents in myelinated nerve fibres of Xenopus laevis.
J. Physiol. (Lond.) 169, 424-430 (1963 a)

FRANKENHAEUSER, B.
Inactivation of the sodium-carrying mechanism in myelinated nerve fibres of Xenopus laevis.
J. Physiol. (Lond.) 169, 445-451 (1963 b)

FRANKENHAEUSER, B. und Å.B. VALLBO
Accommodation in myelinated nerve fibres of Xenopus laevis as computed on the basis of voltage clamp data.
Acta physiol. scand. 63, 1-20 (1965)

FRENCH, A.S. und A.V. HOLDEN
Alias-free sampling of neuronal spike trains.
Kybernetik 8, 165-171 (1971)

GOLDMANN, D.E.
The transducer action of mechanoreceptor membranes.
Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol. 30, 59-68 (1965)

GOODWIN, G.M., D.I. McCLOSKEY und P.B.C. MATTHEWS
The contribution of muscle afferents to kinaesthesia shown by vibration induced illusions of movement and by the effects of paralysing joint afferents.
Brain 95, 705-748 (1972)

GRAY, E.G.
The spindle and the extrafusal innervation of a frog muscle.
Proc. Roy. Soc. Ser. B. 146, 416-430 (1957)

GRUNDFEST, H.
Heterogeneity of excitable membrane: Electrophysiological and pharmacological evidence and some consequences.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 137, 901-949 (1966)

GROSSER, O.-J. und H. QUERFURTH
Mechanical noise used as a stimulus of the single frog muscle spindle.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 347 (Suppl.), R27 (1974)

GROSSER, O.-J. und B. THIELE
Reaktionen primärer und sekundärer Muskelspindelafferenzen auf sinusförmige mechanische Reizung. I. Variation der Sinusfrequenz.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 300, 161-184 (1968)

GROSSER, O.-J., H. HÖHNE-ZAHN, S.A. JAHN und K. PELLNITZ
The encoding of the receptor potential into impulse patterns of the muscle spindle afferents of cats.
In: Gydikov, A.A. et al.: Motor control, Plenum Press, New York 1973, pp. 15-32

HAGIWARA, S.
On the fluctuation of the interval of the rhythmic excitation.
Report of the Physiographical Science Institute of the Tokyo Univ. 4, 28-35 (1950)

HARTMANN, R. und R. KLINKE
Group discharges of the afferent fibres of the goldfish semicircular canal under high frequency sinusoidal motion.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 355 (Suppl.), R118 (1975)

HENATSCH, H.-D.
Pro und contra zur Beschleunigungsempfindlichkeit der Muskelspindeln.
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 27, 266-280 (1971)

HILLE, B.
Common mode of action of three agents that decrease the transient change in sodium permeability in nerves.
Nature 210, 1220-1222 (1966)

HODGKIN, A.L. und A.F. HUXLEY
A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.
J. Physiol. (Lond.) 117, 500-544 (1952)

HÖHNE, H.
Der Einfluß antidrom ausgelöster Aktionspotentiale auf das Entladungsmuster von Muskelspindelafferenzen der Katze.
Med. Diss. Berlin (1975)

HOUK, J.C., V. SANCHEZ und P. WELLS
Frequency response of a spindle receptor.
Q. Prog. Rep. Res. Lab. Electron. M.I.T. 67, 223-227 (1962)

HOUK, J.C., R.W. CORNEW und L. STARK
A model of adaptation in amphibian spindle receptors.
J. theor. Biol. 12, 196-215 (1966)

HUNT, C.C. und D. OTTOSON
Receptor potentials of primary and secondary endings of mammalian muscle spindles.
J. Physiol. (Lond.) 252, 259-281 (1975)

HUSMARK, I. und D. OTTOSON
Ionic effects on spindle adaptation.
J. Physiol. (Lond.) 218, 257-269 (1971)

JAHN, U.
Morphological observations on living neuromuscular spindles.
Acta anat. 39, 341-350 (1959)

KARLSSON, U. und E. ANDERSSON-CEDERGREN
Satellite cells of the frog muscle spindle as revealed by electron microscopy.
J. Ultrastruct. Res. 34, 426 (1970)

KARLSSON, U., E. ANDERSSON-CEDERGREN und D. OTTOSON
Cellular organization of the frog muscle spindle as revealed by serial sections for electron microscopy.
J. Ultrastruct. Res. 14, 1-35 (1966)

KARLSSON, U., W. HOOKER und E. BENDEICH
Quantitative changes in the frog muscle spindle with passive stretch.
J. Ultrastruct. Res. 36, 473 (1971)

KATZ, B.
The efferent regulation of the muscle spindle in the frog.
J. exp. Biol. 26, 201-217 (1949)

KATZ, B.
Action potentials from a sensory nerve ending.
J. Physiol. (Lond.) 111, 248-260 (1950 a)

KATZ, B.
Depolarization of sensory terminals and the initiation of impulses in the muscle spindle.
J. Physiol. (Lond.) 111, 261-282 (1950 b)

KATZ, B.
The terminations of the afferent nerve fibre in the muscle spindle of the frog.
Phil. Trans. B. 243, 221-240 (1961)

KÖLLIKER, A.
On the termination of nerves in muscles, as observed in the frog, and on the disposition of the nerves in the frog's heart.
Proc. Roy. Soc. Ser. B 12, 65-84 (1862)

KÜHNE, W.
Ober die Endigungen der Nerven in den Nervenhügeln der Muskeln.
Virchows Arch. path. Anat. 30, 187-220 (1864)

KIRKWOOD, P.A.
The frequency response of the frog muscle spindle under various conditions.
J. Physiol. (Lond.) 222, 135-160 (1972)

KLIE, J.W. und H.H. WELLHÖNER
Voltage clamp studies on the stretch response in the neuron of the slowly adapting crayfish stretch receptor.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 342, 93-104 (1973)

LOEWENSTEIN, W.R. und R. RATHKAMP
The sites for mechano-electric conversion in a Pacinian corpuscle.
J. gen. Physiol. 41, 1245-1265 (1958)

LOEWENSTEIN, W.R., C.A. TERZUOLO und Y. WASHIZU
Seperation of transducer and impulse generating processes in sensory receptors.
Science 142, 1180-1181 (1963)

MATTHEWS, B.H.C.
The response of a single end organ.
J. Physiol. (Lond.) 71, 64-110 (1931 a)

MATTHEWS, B.H.C.
The response of a muscle spindle during active contraction of a muscle.
J. Physiol. (Lond.) 72, 153-174 (1931 b)

MATTHEWS, P.B.C. und R.B. STEIN
The sensitivity of muscle spindle afferents to small sinusoidal changes of length.
J. Physiol. (Lond.) 200, 723-743 (1969)

McREYNOLDS, J.S. und D. OTTOSON
Response of isolated frog muscle spindle to sine wave stimulation.
Acta physiol. scand. 90, 25-40 (1974)

MEVES, H.
Die Nachpotentiale isolierter markhaltiger Nervenfasern des Frosches bei Einzelreizung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 655-679 (1960 a)

MEVES, H.
Die Nachpotentiale isolierter markhaltiger Nervenfasern des Frosches bei tetanischer Reizung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 272, 336-359 (1960 b)

MILLECCHIA, R. und A. MAURO
The ventral photoreceptor cells of Limulus. III. A voltage-clamp study.
J. gen. Physiol. 54, 331-351 (1969)

NAKAJIMA, S.
Adaptation in stretch receptor neurons of crayfish.
Science 146, 1168-1170 (1964)

NAKAJIMA, S. und K. ONODERA
Membrane properties of the stretch receptor neurones of crayfish with particular reference to mechanisms of sensory adaptation.
J. Physiol. (Lond.) 200, 161-185 (1969)

NAKAJIMA, S. und K. TAKAHASHI
Post-tetanic hyperpolarization and the electrogenic Na^+ pump in stretch receptor neurone of crayfish.
J. Physiol. (Lond.) 187, 105-127 (1966)

OBARA, S.
Effects of some organic cations on generator potential of crayfish stretch receptor.
J. gen. Physiol. 52, 363-386 (1968)

OTTOSON, D.
The effect of sodium deficiency on the response of the isolated muscle spindle.
J. Physiol. (Lond.) 171, 109-118 (1964)

OTTOSON, D.
On the nature of the spindle potential: A comment.
Acta physiol. scand. 85, 431-432 (1972)

OTTOSON, D. und G.M. SHEPHERD
Receptor potentials and impulse generation in the isolated spindle during controlled extension.
Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol. 30, 105-114 (1965)

OTTOSON, D. und G.M. SHEPHERD
Changes in length within the frog muscle spindle during stretch as shown by stroboscopic photomicroscopy.
Nature 220, 912-914 (1968)

OTTOSON, D., J.S. McREYNOLDS und G.M. SHEPHERD
Sensitivity of isolated frog muscle spindle during and after stretching.
J. Neurophysiol. 32, 24-34 (1969)

PAGE, S.G.
Intrafusal muscle fibres in the frog.
J. Microsc. 5, 101-104 (1966)

PAINTAL, A.S.
Facilitation and depression of muscle stretch receptors by repetitive antidromic stimulation, adrenalin and asphyxia.
J. Physiol. (Lond.) 148, 252-266 (1959)

PINTER, R.B.
Sinusoidal and delta function of visual cells of the Limulus eye.
J. gen. Physiol. 49, 565-593 (1966)

POPPELE, R.E. und R.J. BOWMAN
Quantitative description of the linear behavior of mammalian muscle spindles.
J. Neurophysiol. 33, 59-72 (1970)

PRINGLE, J.W.S. und V.J. WILSON
The response of a sense organ to a harmonic stimulus.
J. exp. Biol. 29, 220-234 (1952)

QUERFURTH, H.
Receptor potential and impulse pattern of frog muscle spindle receptors.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 343 (Suppl.), R76 (1973)

RAMON y CAJAL, S.
Terminaciones en los husos musculares de la rana.
Rev. trim. de Histol. norm. y patol. 1, (1888)
Zitiert nach: Ramón y Cajal, S., Histologie du système nerveuse de l'homme et des vertébrés, Paris: Maloine 1909, Vol. 1, pp. 485-489

REGAUD, C. und M. FAVRE
Les terminaisons nerveuses et les organes nerveux sensitifs de l'appareil locomoteur.
Rev. Gén. Histol. 1, 1-140 (1904)

SCHWARZ, J.R., W. ULBRICHT und H.-H. WAGNER
The rate of action of tetrodotoxin on myelinated nerve fibres of Xenopus laevis and Rana esculenta.
J. Physiol. (Lond.) 233, 167-194 (1973)

SHEPHERD, G.M. und D. OTTOSON
Response of the isolated muscle spindle to different rates of stretching.
Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol. 30, 95-103 (1965)

SHERRINGTON, C.S.
On the anatomical constitution of nerves of the skeletal muscle, with remarks on recurrent fibres in the ventral spinal nerve-root.
J. Physiol. (Lond.) 17, 211-258 (1894)

SOKOLOVE, P.G. und I.M. COOKE
Inhibition of impulse activity in a sensory neuron by an electrogenic pump.
J. gen. Physiol. 57, 125-163 (1971)

SPEKREIJSE, H. und H. OOSTING
Linearizing: A method for analysing and synthesizing nonlinear systems.
Kybernetik 7, 22-31 (1970)

STÄMPFLI, R.
Die Strom-Spannungs-Charakteristik der erregbaren Membran eines einzelnen Schnürrings und ihre Abhängigkeit von der Ionenkonzentration.
Helv. Physiol. Acta 16, 127-146 (1958)

STRICHARTZ, G.R.
The inhibition of sodium currents in myelinated nerve by quaternary derivatives of lidocaine.
J. gen. Physiol. 62, 37-57 (1973)

TASAKI, I. und K. FRANK
Measurement of the action potential of myelinated nerve fiber.
Am. J. Physiol. 182, 572-578 (1955)

TERZUOLO, C.A. und Y. WASHIZU
Relation between stimulus strength, generator potential and impulse frequency in stretch receptor of Crustacea.
J. Neurophysiol. 25, 56-66 (1962)

TERZUOLO, C.A., R.L. PURPLE, E. BAYLY und E. HANDELMAN
Postsynaptic inhibition. Its action upon the transducer and encoder system of neurons.
In: Structure and function of inhibitory neuronal mechanisms. Ed. C. von Euler, S. Skolund und V. Söderberg, Oxford: Pergamon Press 1968, pp. 261-275

VALLBO, Å.B.
Accommodation of single myelinated nerve fibres from Xenopus laevis related to type of end organ.
Acta physiol. scand. 61, 413-428 (1964 a)

VALLBO, Å.B.
Accommodation related to inactivation of the sodium permeability in single myelinated nerve fibres from Xenopus laevis.
Acta physiol. scand. 61, 429-444 (1964 b)

WEISMANN, A.
Über das Wachsen der quergestreiften Muskeln nach Beobachtungen am Frosch.
Z. Rat. Med. 10, 263-284 (1861)

ZERBST, E., K.-H. DITTBERNER und E. WILLIAM
Über die Nachrichtenaufnahme durch biologische Receptoren. I. Theoretische Untersuchungen zur Ursache der Erregungsbildung.
Kybernetik 2, 160-168 (1965)

Schlußbemerkung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. O.-J. Grüsser für Thema und Anregung zu dieser Dissertation, für die Diskussionen und die Unterstützung im Verlauf der Arbeit danken.

Allen Mitgliedern der neurophysiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts der Freien Universität Berlin danke ich für Diskussionen und praktische Hilfe.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn H. Dannenberg und Herrn W. Slania von der Feinmechanischen Werkstatt, ohne deren präzise Versuchsapparatur diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Fräulein Heidi Wolynski danke ich für technische Assistenz und Fräulein Eveline Gaebel für die sorgfältigen Schreibarbeiten.

Lebenslauf

Am 17.7.1941 wurde ich als Sohn des Buchhändlers Heinrich Querfurth und seiner Ehefrau Dorothea Querfurth, geb. Könecke in Göttingen geboren. Nach der Volksschule besuchte ich das humanistische Gymnasium in Göttingen und legte dort 1962 die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1962/63 immatrikulierte ich mich als Medizinstudent an der Georg-August-Universität in Göttingen und bestand im Wintersemester 1964/65 die ärztliche Vorprüfung. Seit dem Wintersemester 1965/66 studierte ich an der Freien Universität Berlin und legte dort 1969 die ärztliche Prüfung ab. Nach der Medizinalassistentenzeit erhielt ich die Approbation als Arzt am 1. März 1971. Von 1971 bis 1976 war ich als wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin tätig.

DISSERTATIONSDRUCK
HÖPFNER GMBH
Pestalozzistr. 106 1 Berlin 12 312 88 85 313 81 98